AUS DEM PHYSIOLOGISCHEN INSTITUT (LEHRSTUHL II)
DER UNIVERSITÄT TÜBINGEN

PHARMAKOLOGISCHE BEEINFLUSSBARKEIT UND PATHOPHYSIOLOGISCHE MODELLE DES PULMONALEN WIDERSTANDES BEI DER RATTE

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES GRADES
EINES DOKTORS DER VETERINÄRMEDIZIN
AN DER
FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

VORGELEGT VON:
CHRISTIAN LUDWIG BRÄNDLE
TIERARZT AUS AUINGEN

BERLIN 1986

Journal-Nr. 1254

AUS DEM PHYSIOLOGISCHEN INSTITUT (LEHRSTUHL II)
DER UNIVERSITÄT TÜBINGEN

PHARMAKOLOGISCHE BEEINFLUSSBARKEIT UND PATHOPHYSIOLOGISCHE MODELLE DES PULMONALEN WIDERSTANDES BEI DER RATTE

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES GRADES
EINES DOKTORS DER VETERINÄRMEDIZIN
AN DER
FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

VORGELEGT VON:
CHRISTIAN LUDWIG BRÄNDLE
TIERARZT AUS AUINGEN

BERLIN 1986

Journal. Nr.1254

Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Fachbereichssprecher: Prof.Dr. F.Hörchner

Erster Gutachter : Prof.Dr. G.Wittke

Zweiter Gutachter : Prof.Dr. G.Kissling

Tag der Promotion : 7.Juli 1986

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung und Problemstellung	1
II.	Methoden	10
1.	Versuchstiere	10
2.	Präparation	10
3.	Meßsystem	11
a.	Messung der Stromstärke in der Arteria pulmonalis	11
b.	Messung des linksventrikulären Druckes	11
c.	Messung des Systemdruckes	12
d.	Messung des Pulmonalisdruckes	12
e.	Blutvolumenvariation	12
4.	Allgemeiner Versuchsablauf	15
5.	Versuchsablauf pathophysiologische Modelle	16
a.	Sauerstoffmangelbeatmung	16
b.	Crotalariamodell	16
6.	Registrierung und Eichung	17
7.	Auswertung und Darstellung der Ergebnisse	19
8.	Statistische Auswertung	23
III.	Versuchsergebnisse	24
1.	AR-L115 BS	24
a.	Niedrige Dosis	24
b.	Hohe Dosis	25
2.	Urapidil	38
a.	Niedrige Dosis	38
b.	Hohe Dosis	38
c.	Großer Kreislauf	39
3.	Nitrendipin	51

Seite

4. Pathophysiologische Modelle 56
a. Sauerstoffmangelbeatmung 56
b. Crotalariamodell 69

IV. Methodenkritik 74
1. Versuchstiere 74
2. Anatomische und physiologische Gesichtspunkte 74
3. Bluttransfusion 75
4. Druckmessung 77
a. allgemein 77
b. Arteria pulmonalis 77
5. Schlagvolumenbestimmung 78
6. Berechnung des peripheren Widerstandes 79
7. Stoffwechsel und Atmung 81

V. Diskussion 82
1. Messung hämodynamischer Parameter im Pulmonalkreislauf der Ratte 82
2. AR-L 115 BS 84
3. Urapidil 87
4. Nitrendipin 90
5. Hypoxiemodell 94
6. Crotalariamodell 96

VI. Zusammenfassung 99

VII. Summary 101

VIII. Literaturverzeichnis 103

I. Einleitung und Problemstellung

Der Lungenkreislauf ist mit dem Systemkreislauf in Serie geschaltet, hat aber wesentlich andere Funktionen als der grosse Kreislauf zu erfüllen. Das Versorgungssystem ist das gesamte alveoläre Stromgebiet, dessen Perfusion auf die Erfordernisse des Gasaustausches abgestimmt sein muß. Darüber hinaus muß die Anpassung des Systems an große Änderungen des Herzminutenvolumens unter Ruhe- und Belastungsbedingungen sichergestellt sein (Fishman 1963).

Regulationsmechanismen haben die Perfusion an die Ventilationsänderung in Teilgebieten so anzupassen, daß eine funktionelle arterio-venöse Kurzschlußdurchblutung vermieden wird. Der wesentlich regulative Teil der Lungenstrombahn ist bei den meisten Säugern der präkapillare Gefäßabschnitt der kurzen muskulären Arterien mit einem Durchmesser beim Menschen von 0.1 - 1.8 mm, die allein zur aktiven Änderung des Gefäßquerschnittes einzelner Gefäße und des gesamten Gefäßquerschnittes in der Lage sind (v. Hayek 1953).

Die Hämodynamik des kleinen Kreislaufs ist gekennzeichnet durch einen niedrigen Druck, mit geringem peripheren Gefäßwiderstand bei hohem Durchströmungsvolumen. So beträgt bei gleichem Perfusionsvolumen wie im großen Kreislauf, sieht man von der nutritiven Versorgung der Lunge über die Bronchialarterien ab (Aviado et al., 1961), der Perfusionsdruck etwa ein Sechstel des Drucks im Systemkreislauf. Beim Menschen und den meisten Säugern bewegen sich die systolischen Blutdruckwerte zwischen zwanzig und dreißig mm Hg, die diastolischen zwischen zehn und zwölf mm Hg (Dexter et al., 1950; Fishman 1963). Der Gefäßwiderstand im kleinen Kreislauf beträgt etwa ein Zehntel des Gefäßwiderstandes im großen Kreislauf (Gauer 1972).

Wichtigste Funktion einer Regulation der Lungendurchblutung ist die Einhaltung eines bestimmten, regional unterschiedlichen Ventilations-Perfusionsverhältnisses zur Aufrechterhal-

tung physiologischer alveolärer und kapillarer Gasdrücke für Sauerstoff und Kohlensäure. In engen Grenzen konstante Ventilations-Perfusionsverhältnisse sind nur dann zu erwarten, wenn über einen intrapulmonalen Steuermechanismus die Koordination der beiden regional differierenden und ständig wechselnden Größen erfolgt (Grover et al., 1983).

Einen solchen intrapulmonalen Steuermechanismus entdeckten von Euler und Liljestrand (1946) in Versuchen an anästhetisierten Katzen. Nach Absenkung des Sauerstoffgehaltes der Inspirationsluft beobachteten sie eine Drucksteigerung in der Arteria pulmonalis und eine Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes.

Der pulmonale Gefäßwiderstand kann auch durch Schwangerschaft, Blähungszustand der Lungen, neurale Reize und zahlreiche zirkulierende oder in der Lunge selbst synthetisierte vasoaktive Substanzen beeinflußt werden (Permutt et al., 1961; Bergowsky 1980; Fishman 1963; Fishman 1980; Dawson 1984).

Es besteht jedoch Übereinstimmung darüber, daß der Euler-Liljestrand Mechanismus oder alveolovasculäre "Reflex" die Basis eines sinnvollen homöostatischen Mechanismus ist, der die regionale Durchblutung an eine infolge pathologischer Lungenveränderungen reduzierte alveoläre Ventilation anpaßt und damit bei regionaler alveolärer Hypoxie einen funktionellen Rechts-Links-Shunt und arterielle Hypoxämie vermeidet (Fishman and Pietra 1980).

Die pulmonale Vasokonstriktion als sinnvolle Adaption an eine veränderte alveoläre Ventilation wird dann kritisch, wenn sie zu lange anhält oder gar irreversibel und organisch fixiert wird. Schon eine vergleichsweise geringe Erhöhung des Pulmonalisdruckes auf dreißig mm Hg systolisch und achtzehn mm Hg diastolisch, führt bei dauerndem Bestehen zu einer Beeinträchtigung der Funktion des rechten Ventrikels, zum Cor pulmonale (Wood 1958; Heinrich und Diewitz, 1972; Matthys et al., 1973). Nach der heute gültigen Definition eines Expertenkomi-

tees der WHO (1963) ist das Cor pulmonale eine Hypertrophie des rechten Ventrikels, als Folge einer die Funktion und Struktur der Lunge verändernden Erkrankung. Nicht zum Krankheitsbild des Cor pulmonale werden Rechtshypertrophien gerechnet, die durch eine Erkrankung des linken Herzens oder angeborene Herzfehler bedingt sind.

Die dominierende Ursache eines erhöhten Strömungswiderstandes im Pulmonalkreislauf des Menschen mit Ausbildung einer präkapillaren pulmonalen Hypertonie und des Cor pulmonale sind die chronischen Atemwegserkrankungen, vor allem die chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (Wettengel et al., 1971; Gassner et al., 1983). Die primäre pulmonale Hypertonie oder Hypertonien aufgrund von Thoraxdeformitäten treten zahlenmäßig weit in den Hintergrund (Behrenbeck 1984; Fishman 1982). Das chronische Cor pulmonale ist neben der koronaren Herzkrankheit und den kardiovaskulären Erkrankungen infolge arterieller Hypertonie die häufigste Herzkrankheit jenseits der fünften Lebensdekade (Rubin and Peter, 1981).

Der Pulmonalarteriendruck liefert dabei für die Prognose des Patienten einen der wichtigsten Anhaltspunkte (Ouřednik und Zusa, 1978). Das wichtigste therapeutische Ziel der Behandlung des chronischen Cor pulmonale ist die Verminderung des erhöhten vaskulären Widerstandes im Lungenkreislauf, als Ursache der pulmonalen Hypertonie und der Rechtsherzbelastung (Rich et al., 1983).

Daß eine aktive Vasokonstriktion bei allen Formen der präkapillaren pulmonalen Hypertonie einen wesentlichen Anteil am Krankheitsprozeß hat, ist allgemein unbestritten. Bei einem andauernden Verlauf der Krankheit findet man aber funktionelle Vasokonstriktion und organisch fixierte Gefäßveränderungen nebeneinander (Fishman, 1963). In den letzten Jahren rückte daher die medikamentelle Senkung des Pulmonalarteriendruckes bei allen Formen der pulmonalen Hyptertonie in den Mittelpunkt des Interesses und es wurden mit Vasodilatatoren differenter pharmakologischer Klassen unterschiedliche Ergeb-

nisse erzielt (z. B. Bechthold et al., 1984; Lupi-Herrera et al., 1982; Gassner et al., 1983; Mc Goon et al., 1983; Packer et al., 1983; Niehues et al., 1979; Keller et al., 1984).

In Ermangelung eines selektiv auf den Pulmonalkreislauf wirkenden Vasodilatators gibt es zu den peripheren Vasodilatatoren des arteriellen Systems bisher keine Alternative. Bei der Behandlung der pulmonalen Hypertonie mit Vasodilatatoren des großen Kreislaufs muß aber beachtet werden, daß die gleichzeitige Drucksenkung im großen Kreislauf nicht zu stark wird (Kraupp, 1972; Reeves, 1980). Außerdem muß damit gerechnet werden, daß die aufgrund des alveolovaskulären "Reflexes" engestellten Gefäße und durch anschließende Vasodilatation weit gestellten Gefäße eine arterio-venöse Kurzschlußperfusion mit anschließender arterieller Hypoxämie bewirken (Kraupp, 1972; Melot et al., 1984).

Ein bloßer Nachweis eines unter der Therapie gesenkten pulmonalen Widerstandes ist jedoch nicht automatisch gleichbedeutend mit einer Entlastung des rechten Ventrikels oder rechtfertigt eine chronische Therapie mit dem entsprechenden Medikament (Rubin and Peter, 1981; Lupi-Herrera et al., 1982). Angesichts der Abhängigkeit des Widerstandes und des Druckes in der Lungenstrombahn von der Stromstärke analog dem Ohmschen Gesetz $R = \Delta P/Q$, muß davon ausgegangen werden, daß Änderungen des Widerstandes bzw. Perfusionsdruckes druckpassiv bedingt sein können. Eine Senkung des Widerstandes kann durch ein erhöhtes Minutenvolumen, eine Senkung des Pulmonaldruckes durch ein erniedrigtes Minutenvolumen bzw. eine Absenkung des linksventrikulären Füllungsdruckes bedingt sein (Harvey and Enson, 1969).

Rich et al. (1983) prüften die Wirkung von sieben verschiedenen Vasodilatatoren in eigenen Untersuchungen und nach Auswertung von Literatur bei primärer pulmonaler Hypertonie. Sie kamen zu der Erkenntnis, daß eine Senkung des Widerstandes im Pulmonalkreislauf und Systemkreislauf bei der überwiegenden Zahl der Fälle die Folge einer Zunahme des Herzzeitvolu-

mens, also druckpassiv war. Die Autoren halten nur dann eine vasodilatatorische Wirkung im Pulmonalkreislauf für erwiesen, wenn der pulmonale Widerstand stärker als der Widerstand im Systemkreislauf fällt und gleichzeitig ein signifikanter Abfall des Pulmonaldruckes ohne signifikanten Abfall des Systemdruckes feststellbar ist. Melot et al. (1984) halten eine pulmonale Vasodilatation ebenfalls nur dann für unzweideutig, wenn sowohl pulmonaler Widerstand als auch Perfusionsdruck erniedrigt sind.

Fishman (1982) weist darauf hin, daß eine über eine Erhöhung des Minutenvolumens bedingte Erniedrigung des pulmonalen Widerstandes zwar eine subjektive klinische Besserung bewirken kann, der rechte Ventrikel dadurch aber noch mehr belastet anstatt entlastet wird. Fishman (1980) hält die weitverbreitete Ansicht, daß die Senkung des pulmonalarteriolären Widerstandes gleichbedeutend ist mit Vasodilatation für falsch, wenn nicht entweder die pulmonale Perfusion oder der Perfusionsdruck konstant bleiben.

Die Ratte ist ein auch in der Pulmologie verbreitetes, wenn auch im Vergleich zu anderen Spezies wie etwa dem Hund oder der Katze weniger stark repräsentiertes Versuchstier (Lit. bei Dawson 1984).

Sie wurde bisher häufig verwandt, um funktionelle Fragestellungen zu klären, wobei die isolierte, künstlich perfusionierte und beatmete Lunge ein häufig gebrauchtes Modell ist (z. B. Berkov 1974; Hauge 1968 1+2), oder um morphologische Untersuchungen in der Lungenstrombahn durchzuführen (Lalich and Merkow 1961; Stötzer et al., 1972; Hilliker et al., 1982).

Fragestellungen wie die der akuten pharmakologischen Beeinflußbarkeit des pulmonalen Widerstandes bei intaktem Kreislauf wurden bisher nur an größeren Versuchstieren durchgeführt (Pace 1978; Nandiwada et al., 1984; Dickstein et al., 1984), was sicherlich mit den sehr kleinen anatomischen Strukturen im Lungenkreislauf der Ratte erklärt werden kann (Hayes and Will 1978).

Die Messung des pulmonalen Widerstandes setzt die Bestimmung von Druck, Druckgefälle und Stromstärke im Lungenkreislauf voraus. Wir entwickelten einen Versuchsaufbau, bei dem diese Parameter auch an der intakten Ratte gleichzeitig bestimmt werden konnten, und eine Berechnung des pulmonalen Widerstandes vor und nach Applikation von Pharmaka bzw. unter pathophysiologischen Bedingungen (s. u.) möglich wurde.

Um das Problem in den Griff zu bekommen, direkte pharmakologische Wirkungen am Gefäßmuskel von druckpassiv bedingten Änderungen des Widerstandes abzugrenzen, wurden unsere Versuche so konzipiert, daß anhand der Beziehungen zwischen Widerstand und Druck und anhand der Beziehungen zwischen Widerstand und Stromstärke der Gefäßwiderstand bei einem definierten Druck, bzw. bei einem bestimmten Minutenvolumen vor und nach Applikation des Pharmakons verglichen werden konnte. Dabei führten wir Messungen bei verschiedenen Minutenvolumina durch, um einen möglichst großen Bereich der genannten Beziehungen zu erhalten.

In unseren Versuchen wurden drei neuere, als Vasodilatatoren vorwiegend des arteriellen Systems bekannte Substanzen auf ihre gefäßerweiternde Wirkung im Pulmonalkreislauf der Ratte untersucht.

2-[(2-Methoxy-4-methylsulfinyl)phenyl]-1 H -imidazo [4,5-b] pyridin (AR-L 115 BS, Sulfazol^{R}, Vardax^{R}) ist ein Pyrido-imidazol mit positiv inotroper Wirkung (Kutter und Austel 1981; Diederen und Kadatz, 1981; Hellige et al., 1981).

Die chemische Struktur von AR-L 115 BS ist nicht verwandt mit Substanzen gleicher Wirkrichtung wie zum Beispiel den Herzglykosiden oder den Katecholaminen (Mutschler 1975). Daß AR-L 115 BS auch vasodilatatorische Fähigkeiten besitzt, wurde sowohl in Tierversuchen (Dämmgen et al., 1981) als auch beim Menschen (z. B.: Hauf et al., 1981; Wollschläger et al., 1981) nachgewiesen. Der Einsatz von AR-L 115 BS bei der Behandlung der pulmonalen Hypertonie erscheint sinnvoll und denkbar, weil neben einer Senkung des pulmonalen Widerstan-

des auch eine zusätzliche kardiale Unterstützung empfohlen wird (Heinrich und Diewitz 1972). Weil AR-L 115 BS beide Eigenschaften, Vasodilatation und positiv inotrope Wirkung in sich vereinigt, erschien es uns gerechtfertigt, die Substanz in unsere Untersuchungen einzubeziehen.

6- {3-[4-(o-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propylamino} - 1,3-dimethyluracil(Urapidil,Ebrantil^{R}) ist eine antihypertensive Substanz aus der Gruppe der Phenylpiperazine und in seiner chemischen Struktur in keine der bisher bekannten Gruppen blutdrucksenkender Pharmaka einzuordnen, die als synthetische Monotherapeutika für die Behandlung der Hypertonie verwendet werden (Klemm 1982). Die Wirkung von Urapidil beruht auf einer Reduktion des sympathischen Tonus und einer zusätzlichen geringen peripher alpha-blockierenden Eigenschaft (Kaufmann und Bruckschen 1982). Aufgrund der Ergebnisse aus Tierversuchen (Schoetensack et al., 1977) wirkt Uradipil über eine zentrale alpha$_2$-Adrenozeptoren stimulierende Wirkung mit nachfolgender Abnahme des Sympathikustonus und eine periphere postsynaptische alpha$_1$-Adrenozeptorenblockade. So gesehen wirkt Urapidil postsynaptisch ähnlich wie zum Beispiel Phentolamin alpha-blockierend, jedoch präsynaptisch wie Clonidin alpha-erregend.

1,4-Dihydro-2,6,dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethyl-5-methylester (Nitrendipin) ist ein neuer Calcium-antagonistischer Vasodilatator mit antihypertensiver Wirkung aus der großen Gruppe der Calciumantagonisten. Wie andere 1,4-Dihydrophyridinderivate unter den Calciumantagonisten verhindert es die durch Calciumionen induzierte Kontraktion der glatten Muskulatur (Stoepel et al., 1981; Kazda et al., 1983 1+2). In Tierversuchen wurde die vasodilatatorische und widerstandssenkende Wirkung des Pharmakons sowohl im großen Kreislauf (Knorr und Stoepel 1981; Stoepel et al., 1981) als auch in der Lungenstrombahn nachgewiesen (Nandiwada et al., 1980).

Tierexperimentelle Versuche mit dem Ziel, einen Hochdruck im kleinen Kreislauf zu erzeugen, sind notwendig, um Pharmaka auch unter den Bedingungen der pulmonalen Hypertonie auf deren Wirksamkeit im Lungenkreislauf zu überprüfen. Wir führten solche Versuche durch und überprüften die Eignung dieser pathophysiologischen Modelle für weiterführende Untersuchungen auf der Basis unseres Versuchsaufbaues.

Bei der Ratte gibt es zwei anerkannte Verfahren zur zuverlässigen Erzeugung einer pulmonalen Hypertonie. Eine Möglichkeit bei den Tieren eine pulmonale Hypertonie zu erzeugen besteht darin, sie über mehrere Wochen in großen Höhen zu halten (Moret et Duchosal 1977), d. h. sie einem chronischen Sauerstoffmangel auszusetzen, oder die Höhenexposition in hypobarischen oder hypoxischen Käfigen zu simulieren (Ostadal et al., 1981; Kentera et al., 1979; Abraham et al., 1971). In Abwandlung dieser Methoden untersuchten wir, ob auch im akuten Versuch unter nur kurzfristiger Sauerstoffmangelbeatmung eine Erhöhung des Pulmonalwiderstandes zu erreichen ist, was am isolierten Lungenkreislaufmodell der Ratte gezeigt wurde (Hauge 1968 1+2; Mc.Murtry et al., 1976; Berkov 1974).

Ein weiteres Verfahren, das wir durchführten, ist die diätetische Erzeugung eines Lungenhochdrucks mit Crotalaria spectabilis. Die Leguminose enthält das Pyrrolizidinalkaloid Monokrotalin mit der Summenformel $C_6H_{23}O_6N$ (Adams and Rogers 1939). Die Auswirkungen einer Intoxikation mit Crotalaria spectabilis sind speziesabhängig unterschiedlich (Kay and Heath 1969). Insbesondere bei der Ratte bewirkt die chronische Intoxikation mit Crotalaria spectabilis über das Futter eine manifeste pulmonale Hypertonie mit Rechtsherzinsuffizienz (Herget and Palacek 1978; Fishman 1974). Als dominierende morphologische Veränderungen werden von verschiedenen Autoren u. a. eine Verdickung der Media der Pulmonalarterie, gleichzeitig Medianekrosen, Endothelproliferationen der kleinen Pulmonalarterien, Ausbildung von Thromben in Arteriolen und Kapillaren, sowie herdförmige alveoläre Blutungen und

Atelektasen genannt (Stötzer et al., 1972; Meyrick et al., 1980).

Viele der morphologischen Veränderungen die bei der Ratte auftreten, finden sich auch beim Krankheitsbild der chronischen pulmonalen Hypertonie des Menschen (Heath et al., 1959; Turner and Lalich 1965; Behrenbeck 1984), weshalb sich dieses Modell für vergleichend pathophysiologische Untersuchungen besonders anbietet.

II. Methoden

1. Versuchstiere

Die Versuche wurden an männlichen Albinoratten vom Wistar-Typ (Versuchstierzucht Ivanovas, Kisslegg/Allgäu) durchgeführt. In einem Drahtkäfig wurden jeweils 3 Tiere bei einer Raumtemperatur von 23° C gehalten.

Sie erhielten Standardtrockenfutter (Sniff R, Intermast GmbH, Soest) und Leitungswasser ad libitum.

Das Futter von 20 Tieren enthielt zusätzlich 0,1 % pulverisierten Samen der Leguminose Crotalaria spectabilis, um eine Intoxikation der Tiere mit dieser Giftpflanze herbeizuführen.

Insgesamt wurden ca. 120 Tiere aufgestallt. In die Auswertungen gelangten nur 45 Tiere, da zur Entwicklung des Versuchsaufbaues und zur Aneignung der Präparationstechnik zahlreiche Vorversuche nötig waren, und beim Crotalariakollektiv etwa 50 % der Tiere vor Operationsbeginn gestorben oder inoperabel geworden waren.

2. Präparation

Die hämodynamischen Untersuchungen wurden in Urethannarkose (1,2-1,4 g/kg i.p.) bei eröffnetem Thorax durchgeführt. Die Raumtemperatur während der Versuche betrug ca. 25° C. Die Abbildung 1 zeigt ein Schema der Versuchsanordnung.

Nach vollständigem Eintritt der Narkose wurde das Tier tracheotomiert und ein Trachealtubus mit einem inneren Durchmesser von 1.5 mm eingebunden. Gleichzeitig erfolgte eine Freipräparation der linken Arteria carotis, zur Vorbereitung der Messung des Systemdruckes.

Anschließend wurde die rechte Vena femoralis freigelegt, mit einer Babyinfusionskanüle (Durchmesser 0,7 mm) punktiert und die Kanüle ins Gefäß eingebunden, um eine im Verlauf des Versuchs benötigte Blutinfusion zu ermöglichen.

Durch einen parasternalen Schnitt wurde der Thorax eröffnet. Zwei an den Thoraxschnittflächen gesetzte gerade Klemmen verhinderten einerseits Blutungen aus den Interkostalgefäßen, andererseits wurden durch vorsichtiges Auseinanderziehen der Thoraxhälften Herz, Lunge und die großen Gefäße freigelegt und ein ausreichend großes Operationsfeld geschaffen.

Unmittelbar nach Eröffnen des Thorax wurde das Tier über eine Starlingpumpe mit einer Frequenz von etwa 30/Minute künstlich mit Luft beatmet. Bei einem eingestellten Hubvolumen von ca. 3 ml wurde ein Atemminutenvolumen von knapp 100 ml erreicht.

Nach Entfernung von Perikard und störendem Gewebe wurden die freigelegte Aorta ascendens und die Arteria pulmonalis mit Zwirnsfäden umschlungen, um die Anbringung des Flowmesskopfes zu erleichtern.

3. Meßsystem

a) Messung der Stromstärke in der Arteria pulmonalis

Ein elektromagnetischer Flowmesskopf (Biotronex Flow Transducer BL 6020), der mit dem Biotronex-Electromagnetic Blood Flowmeter BL 610 verbunden war, wurde um die Arteria pulmonalis proximal der Verzweigung gelegt. Der Durchmesser des Meßkopfes war so gewählt, daß die Arterie nicht komprimiert werden konnte.

b) Messung des linksventrikulären Druckes

Als nächstes wurde der linke Ventrikel in natürlicher Lage im Bereich der Herzspitze mit einer Stahlkanüle Nr. 1, die über

einen Dreiweghahn mit einem Druckaufnehmer (Statham Transducer P23 Db, Hellige Meßbrücke TF 19) verbunden war, punktiert. Der Druckaufnehmer war vorher mit neun Teilen isotoner Kochsalzlösung und einem Teil Heparinlösung (Liquemin^{R} 25000) unter Luftausschluß gefüllt worden. Das Drucksignal wurde verstärkt (Hellige Meßbrücke TF 19), ungefiltert differenziert zur ersten Ableitung dp/dt (Analog Computer BL 1622) und zur Erfassung des enddiastolischen Druckes noch einmal etwa zehnfach verstärkt.

c) Messung des Systemdruckes

Die Messung des Systemdruckes erfolgte durch Punktion der linken Arteria carotis mit einer wie oben beschriebenen Babyinfusionskanüle, die mit einem Statham P23 Db Druckaufnehmer in Verbindung mit der Hellige Messbrücke MA 83 verbunden war.

d) Messung des Pulmonalisdruck

Schließlich wurde der Stamm der Arteria Pulmonalis mit einer gleichen, an der Spitze rechtwinklig gebogenen Babyinfusionskanüle so punktiert, daß die Kanülenspitze in Richtung des Blutstromes gerichtet war.

Der mit der Kanüle verbundene Druckaufnehmer entspricht dem bei der Systemdruckmessung verwendeten.

e) Blutvolumenvariation

Füllungsänderungen des Herzens wurden durch Variation des Blutvolumens erzielt. Dazu wurde eine in die Vena femoralis eingebundene Infusionskanüle über einen durchsichtigen, mit Kochsalzlösung gefüllten Kunststoffschlauch mit einer Infusionspumpe (Unita II, Braun Melsungen) verbunden. Über diese Pumpe wurde kontinuierlich während des ganzen Versuches Blut mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0.1-0.2 ml/min ins Kreis-

laufsystem infundiert. Die Infusionen wurden nur unterbrochen, wenn eine Verminderung des Blutvolumens durch Aderlässe oder die Injektion von Medikamenten erfolgte. Aderlässe wurden über einen Dreiweghahn am Ventrikelaufnehmersystem vorgenommen, die Applikation der Medikamente erfolgte intravenös über die in die Vena femoralis eingebundene Infusionskanüle.

Zur Blutvolumenvariation wurde schlachtfrisches Schweine- bzw. Rinderblut genommen. Das Blut wurde unmittelbar vor Versuchsbeginn aus dem städtischen Schlachthof Tübingen geholt. Beim Schlachtvorgang wurde es in einen Glasbehälter (100 ml) dem Heparin zugesetzt war (5 ml), abgefüllt und anschließend im nahegelegenen Institut in einem 39° C warmem Wasserbad bis zu Versuchsbeginn warmgestellt.

Pro Tier wurden während eines Versuches ca. 10 ml Fremdblut infundiert. Es wurde nicht zwischen Schweine- und Rinderblut unterschieden. Da immer wieder Aderlässe erfolgten, konnte es zu keiner Überfüllung des Blutkreislaufes kommen.

Da Infusionen und Aderlässe kontinuierlich und bei allen Behandlungszuständen des Präparates durchgeführt wurden, zirkulierte praktisch ständig ein Fremdblutanteil im Blutkreislauf der Ratten. Es wurde so infundiert bzw. zur Ader gelassen, daß hohe und niedrige Minutenvolumina über den ganzen Versuchszeitraum verteilt waren (s. Tabellen und Abbildungen).

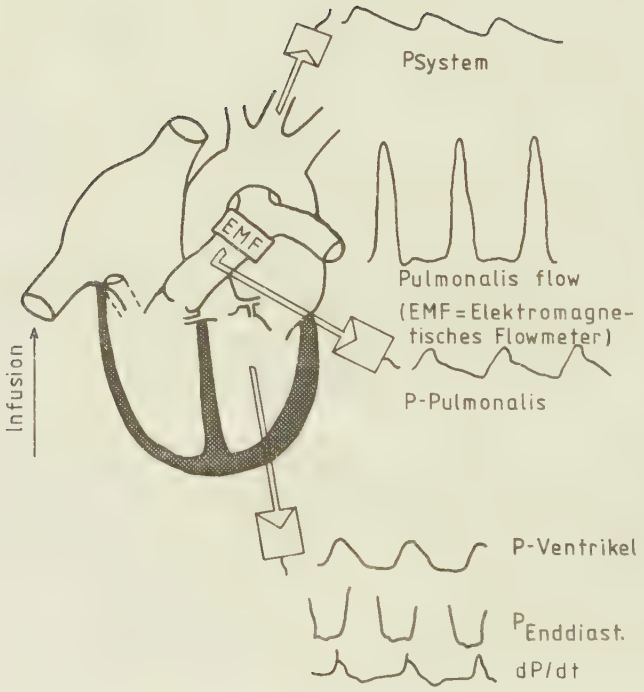


Abb. 1: Schematische Versuchsanordnung

4. Allgemeiner Versuchsablauf

Ziel der Versuche war es, die oben genannten Parameter bei unterschiedlichen Minutenvolumina vor und nach Applikation der Pharmaka AR-L 115 BS, Urapidil und Nitrendipin zu ermitteln, um damit einen möglichst großen Bereich der Beziehungen zwischen Stromstärke, Druck und Widerstand für jedes Einzeltier zu erreichen. Nach der Präparation wurden die einzelnen hämodynamischen Parameter bei einer Papiergeschwindigkeit von 0,5 mm/sec registriert, bis nach etwa 10 Minuten Gleichgewichtsbedingungen erreicht bzw. noch notwendige Korrekturen an den Meßgeräten erfolgt waren.

Danach erfolgten erste schnelle Registrierungen bei einer Papiergeschwindigkeit von 100 mm/sec, die auch die Grundlage der späteren Auswertungen waren. Um das Blutvolumen zu variieren, folgte anschließend eine langsame Infusion von körperwarmem heparinisiertem Blut (Schweine- bzw. Rinderblut) über die Vena femoralis. Die Infusion des Blutes erfolgte kontinuierlich mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0.1 - 0.2 ml/min. Zwischendurch erfolgten immer wieder Infusionsstops und schnelle Registrierungen, bei den durch die Infusionen erreichten unterschiedlichen Minutenvolumina. Einzelne Versuchstiere neigten trotz gleicher Präparation zu stärkeren Blutungen, so daß zum Teil höhere Infusionsgeschwindigkeiten notwendig waren, um die angestrebten verschiedenen Minutenvolumina zu erreichen. Nach Abschluß der Meßphase ohne Einwirkung eines Pharmakons, die Kontrollbedingungen entspricht, erfolgte die Injektion des Medikaments über die Vena femoralis. Nach Eintritt der Wirkung wurde das Blutvolumen variiert, so daß wiederum schnelle Registrierungen bei unterschiedlichen Minutenvolumina gemacht werden konnten.

Wenn genügend Messungen unter Einwirkung des Medikaments erfolgt waren, d. h. eine ähnlich große Zahl und bei ähnlichen Minutenvolumina wie unter Kontrollbedingungen, (das letztgenannte konnte nur durch Abschätzen der Flowkurven näherungsweise erreicht werden), wurden die Versuche durch Abschalten der Beatmungspumpe beendet und anschließend die Messgeräte ge-

eicht. Die durchschnittliche Messdauer der einzelnen Versuche betrug etwa 90 Minuten.

5. Versuchsablauf pathophysiologische Modelle

a) Versuche unter Sauerstoffmangelbeatmung

Der Ablauf der Versuche unter Sauerstoffmangelbeatmung war dahingehend verändert, daß nach den Messungen unter Kontrollbedingungen bei verschiedenen Herzminutenvolumina eine Beatmung der Tiere unter Sauerstoffmangel erfolgte. Die Tiere wurden anstatt mit Luft über einen an die Beatmungspumpe angeschlossenen "Douglassack", der ein Gasgemisch mit 12.5 % Sauerstoff enthielt (Rest: 87.5 % Stickstoff) beatmet. Nach Erreichen der neuen Gleichgewichtsbedingungen (Kontrolle des arteriellen P_{O_2}) wurde wiederum das Blutvolumen durch Aderlässe bzw. Blutinfusionen variiert. Nach wiederholten Registrierungen bei verschiedenen Minutenvolumina über einen Zeitraum von 15 - 20 Minuten erfolgte unter fortlaufender Sauerstoffmangelbeatmung die intravenöse Infusion des Calciumantagonisten Nitrendipin über eine zweite Infusionspumpe per Dauerinfusion, bei erneuter Variierung des Minutenvolumens über die erstgenannte Infusionspumpe.

b) Versuche mit Crotalaria-spectabilis vorbehandelten Tieren

Von den Messungen der mit Crotalaria spectabilis 3 Wochen vorbehandelten 25 Tieren wurden bei den Darstellungen der Ergebnisse nur Messungen unter Kontrollbedingungen, d. h. ohne Einsatz eines Medikaments berücksichtigt, da die schlechte Allgemeinverfassung der Tiere, sowie die geringe Körpergröße und das niedrige Gewicht der Tiere im allgemeinen keine längeren Messungen zuließen, obwohl dies ursprünglich beabsichtigt war. Der Versuchsablauf war der gleiche wie bei den nicht vorbehandelten Ratten beschrieben.

6. Registrierung und Eichung

Mit einem Siebenkanal-Direktschreiber der Firma Hellige, wurden bei einem Papiervorschub von 0.5 mm/sec bzw. 100 mm/sec die oben genannten Parameter registriert (Abb. 2, 8A, 15A, 22A). Nach jedem Versuchstag wurden der Ventrikeldruck, der enddiastolische Druck, der Systemdruck und der Pulmonalisdruck mit einem Quecksilbermanometer geeicht und die entsprechenden Eichfaktoren ermittelt.

Der Differentialquotient dp/dt, der mitregistriert wurde, um die Leistungsfähigkeit des linken Ventrikels während des Versuches zu überwachen, wurde mit einer sinusförmigen Eichspannung (Funktionsgenerator 5 100 A, Krohn Hite, Cambridge USA) geeicht nach der Gleichung: $dp/dt = 2\pi \times$ Frequenz x Druckamplitude (Neal et al., 1960).

Das Flowmeter wurde über einer isolierten Rattenaorta geeicht. Dazu wurde ein bestimmtes Volumen (10 ml) isotone Kochsalzlösung durch die Aorta geschickt und der Verlauf der phasischen Stromstärkekurve aufgezeichnet.

Um die Hämatokritabhängigkeit des Flow-Signals berücksichtigen zu können, wurde bei jedem Versuch zwei bis drei mal der Hämatokrit bestimmt. Für jeden Hämatokritwert wurde der entsprechende Korrekturfaktor aus speziellen Eichkurven entnommen.

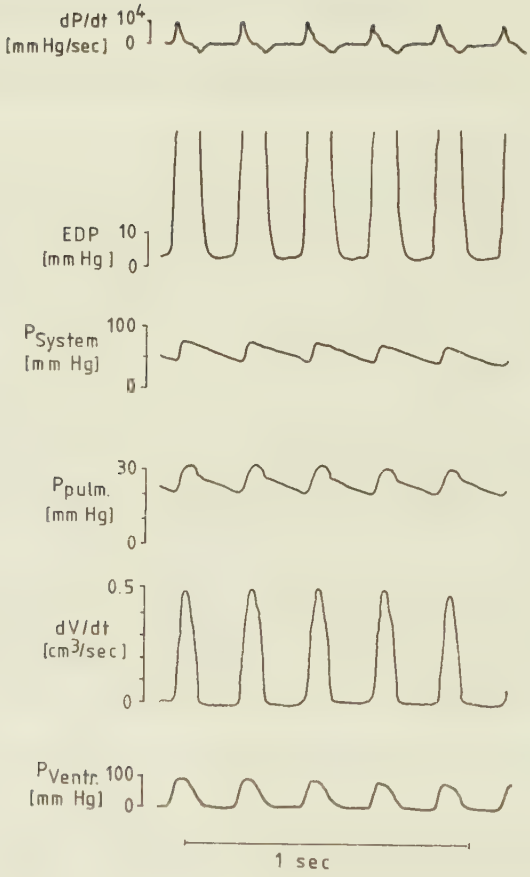


Abb. 2: Originalregistrierung bei 100 mm/sec Papiervorschub auf dem Hellige Direktschreiber.
Als Kurven sind aufgezeichnet (von oben nach unten):
- 1. Differentialquotient des linksventrikulären Drucks
- enddiastolischer linker Ventrikeldruck
- Systemdruck, gemessen in der A. carotis
- Druck in der Arteria pulmonalis
- phasische Stromstärke in der Arteria pulmonalis
- Druckamplitude im linken Ventrikel

7. Auswertung und Darstellung der Ergebnisse

Es wurde die Wirkung dreier Pharmaka (AR-L 115 BS, Urapidil, Nitrendipin) auf die Hämodynamik und den peripheren Widerstand des Pulmonalkreislaufes untersucht. Die Wirkung dieser Pharmaka auf den großen Kreislauf konnte anhand der Messung des arteriellen Systemdrucks beurteilt werden. Die drei Größen des Ohmschen Gesetzes Widerstand R, Druckdifferenz ΔP und Stromstärke Q (V-min) die gemessen bzw. errechnet wurden, waren Grundlagen der dargestellten Beziehungen: Stromstärke in Abhängigkeit von der Druckdifferenz, Widerstand in Abhängigkeit von der Druckdifferenz und Widerstand in Abhängigkeit von der Stromstärke.

Durch Variation des Blutvolumens während des ganzen Versuches wurde versucht, einen möglichst großen Bereich dieser Beziehungen unter Kontrollbedingungen und unter dem Pharmakon zu erfassen (Abb. 3, 4, 5, 8, 9, 10).

Anhand der Beziehungen zwischen Widerstand und Druckdifferenz und anhand der Beziehungen zwischen Widerstand und Stromstärke konnte der Widerstand bei einem definierten Druckgefälle bzw. bei einem bestimmten Herzminutenvolumen vor und nach Applikation des Pharmakons verglichen werden. Nur so war es möglich, direkte pharmakologische Wirkungen am Gefäßmuskel von druckpassiv bedingten Änderungen des Widerstandes abzugrenzen. Da nicht "on line" ausgewertet wurde, konnten schnelle Registrierungen bei nur ungefähr gleichen Minutenvolumina vor und nach der Medikation durchgeführt werden und deshalb nur in wenigen Fällen exakt gleiche Minutenvolumina erreicht werden.

Deshalb wurden zusätzlich Mittelwerte aus verschiedenen Minutenvolumina gebildet, so daß sich identische oder annähernd identische Mittelwerte für das Minutenvolumen vor und nach Applikation des Medikaments ergaben.

Analog wurde bei den Pulmonalisdrücken verfahren um Vergleichswerte bei konstanten ΔP-Werten zu erhalten. Durch den Ver-

gleich der Parameter bei konstantem V-min und bei konstantem ΔP konnte die Anzahl der in die Auswertungen miteinbezogenen Messungen vergrößert werden und dadurch eine zuverlässigere Aussage gemacht werden.

Die prozentualen Änderungen der Parameter bei konstantem Minutenvolumen bzw. bei konstantem ΔP in den nachfolgenden Abbildungen und Tabellen sind deshalb nicht identisch, weil die Wertepaare nicht aus den selben Bereichen der nicht linearen Druck-Stromstärkebeziehungen stammen.

Die einzelnen Ergebnisse werden im Folgenden tabellarisch zusammengefaßt dargestellt. Für alle Versuchsreihen wird anhand eines repräsentativen Einzelbeispiels jede der oben genannten Beziehungen dargestellt. Außerdem erfolgen zusammengefaßte Darstellungen der einzelnen Kollektive bezüglich der Änderung des Widerstandes. Alle grafisch dargestellten Beziehungen stellen nur die Verhältnisse im kleinen Kreislauf dar. Die Darstellung der Ergebnisse des großen Kreislaufs erfolgt nur tabellarisch.

Der periphere Widerstand im großen (TPR) und kleinen Kreislauf (PVR) wurde jeweils als Ohmscher Widerstand nach folgender Formel berechnet:

$$\text{TPR (PVR)} = \frac{P_1 - P_2 \times 60}{\text{V-min}} \times 1334 \ (\text{dyn sec/cm}^5)$$

(Halmagyi, 19

Bei der Berechnung des Widerstandes im großen Kreislauf wurde für P1 der Mitteldruck in der Arteria carotis eingesetzt, für P2 wurde der Druck O angenommen, da der zentralvenöse Druck vor dem rechten Herzen bei der Ratte (bei offenem Thorax) praktisch Null ist (Kissling, 1980).

Bei der Berechnung des Widerstandes im kleinen Kreislauf wurde für P1 der Mitteldruck in der Arteria pulmonalis eingesetzt, für P2 der über der Diastole planimetrisch gemessene linksventrikuläre Druck. Dabei wurde angenommen, daß bei offenen Mitralklappen der Druck im linken Ventrikel und im linken Vorhof annähernd gleich groß ist.

Das Minutenvolumen wurde für die Berechnung beider Widerstände anhand der Stromstärke in der Pulmonaliswurzel bestimmt nach der Formel:

$$\frac{\text{Eichfaktor "Flow" x Flowfläche x Hämatokritfaktor}}{\text{Papiergeschwindigkeit}} \times \text{Herzfrequenz/min}$$

Minutenvolumina und Widerstände wurden normiert pro Kilogramm Körpergewicht, um die unterschiedlichen Ausgangsgewichte der Versuchstiere zu berücksichtigen. Alle Angaben in den Tabellen und Abbildungen zu Widerständen und Minutenvolumina sind Angaben pro kg Körpergewicht.

Abkürzungen

Es bedeuten folgende Abkürzungen im Text, in den Tabellen und Abbildungen:

Nr.	Bezeichnung des jeweiligen Versuchstiers
K	Kontrollbedingungen, vor Gabe des Pharmakons
AR-L (Ni; Ur)	AR-L115 BS (Nitrendipin, Urapidil)
O_2 - Ma	Sauerstoffmangel
n	Anzahl der zugrunde liegenden Messungen
V-min (cm^3/min)	Herzzeitvolumen (cm^3/Minute)
ΔP-Pulmonalis (mm Hg)	Mittlere Druckdifferenz zwischen Anfang und Ende der Gefäßstrecke im Pulmonalkreislauf
PVR (10^3dyn sec/cm^5)	Pulmonalvaskulärer Widerstand (10^3dyn sec/cm^5)
P-Carotis (mm Hg)	Systemdruck, gemessen als mittlerer Druck in der Arteria carotis
TPR (10^3dyn sec/cm^5)	Totaler peripherer Widerstand (10^3dyn sec/cm^5)
Fr/min	Herzfrequenz/Minute
$\bar{x}$	Mittelwert
$\pm$	Angaben zur Streuung, angegeben als mittlerer Fehler des Mittelwertes sx
Δ%	Prozentuale Abweichung gegenüber den Ausgangs(kontroll)bedingungen.

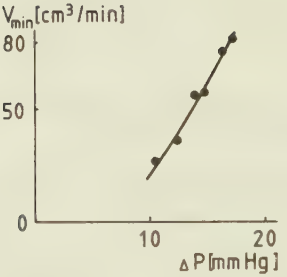


Abb. 3

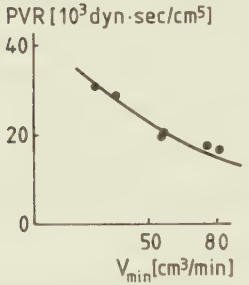


Abb. 4

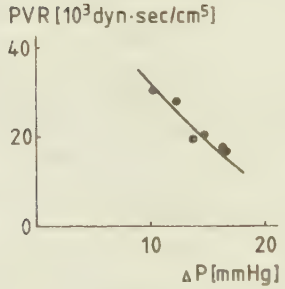


Abb. 5

Abb. 3, 4, 5: Repräsentatives Einzelbeispiel.
Pulmonalkreislauf der Ratte bei unterschiedlichem Füllungszustand des Blutkreislaufs.

Abb. 3: Beziehung zwischen Minutenvolumen (V-min) und Druckdifferenz Δp. Eine große Steigerung des Minutenvolumens bedeutet eine relativ geringe Drucksteigerung im Pulmonalkreislauf, was die große Dehnbarkeit der Pulmonalgefäße deutlich macht.

Abb. 4: Beziehung zwischen pulmonalvaskulärem Widerstand (PVR) und Minutenvolumen.
Mit steigendem V-min erfolgt druckpassiv eine Erniedrigung des Widerstandes.

Abb. 5: Beziehung zwischen pulmonalem Widerstand und Druckdifferenz.
Mit steigender Druckdifferenz erfolgt druckpassiv eine Erniedrigung des Widerstandes.

8. Statistische Auswertung

Auf Methoden der schließenden Statistik wurde auf Anraten des Fachgebietes Biometrie des Fachbereichs Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin verzichtet, da die Anzahl der Versuchstiere pro Gruppe zu gering ist und die Tiere mit einer unterschiedlichen Fallzahl in entsprechende Tests eingehen würden.

Angaben zur Streuung im Text und in den Tabellen beziehen sich auf den mittleren Fehler des Mittelwertes ($S_{\bar{x}}$).

III. Versuchsergebnisse

1. AR-L 115 BS

Das Gesamtkollektiv umfaßte 8 Tiere mit einem Gewicht von 383 ± 22.1 g. AR-L 115 BS wurde in Kochsalz gelöst per Bolus i. v. appliziert.

Vier Tiere erhielten 5 mg/kg i. v. (Niedrige Dosis), vier Tiere 10 mg/kg i. v. (Hohe Dosis).

a) Niedrige Dosis (5 mg/kg AR-L 115 BS)

Kleiner Kreislauf. Wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, stieg unter AR-L 115 BS bei konstantem Minutenvolumen der Widerstand im kleinen Kreislauf um 9,6 %, der Druck in der Arteria-pulmonalis (Δ P) um 7,5 %.

Bei konstantem Δ P (Tab. 2) stieg der Widerstand im kleinen Kreislauf um 10,9 %.

Großer Kreislauf. Der Systemdruck sowie der Widerstand im grossen Kreislauf fielen unter der niedrigen Dosis um 24,5 bzw. 26 % (Tab. 1).

Die Herzfrequenz fiel unter 5 mg/kg AR-L 115 BS bei konstantem V-min um 11,8 % (Tab. 1), bei konstantem ΔP um durchschnittlich 16,9 % (Tab. 2).

Die Abbildungen 6 und 7 zeigen die Widerstandsänderung im kleinen Kreislauf vor und nach 5 mg/kg AR-L 115 BS für alle 4 Tiere. Lediglich bei den Tieren Nr. 4 und Nr. 2 konnte für einzelne Meßpunkte eine Widerstandsabnahme festgestellt werden. Insgesamt ist aber eindeutig ein Trend zur Widerstandszunahme festzustellen.

Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß bei der Dosis von 5 mg/kg AR-L 115 BS keine Widerstandssenkung im kleinen Kreislauf herbeizuführen war, während die Widerstandsabnahme im großen Kreislauf mit 25 % recht deutlich ausfiel und eine Wirkung auf den Gefäßmuskel im arteriellen System eindeutig ist.

b) Hohe Dosis (10 mg/kg AR-L 115 BS)

Das doch erstaunliche Resultat, daß Druck und Widerstand im Pulmonalkreislauf unter der niedrigen Dosis AR-L 115 BS eher anstiegen als abfielen, veranlaßte uns dazu, die Dosis zu verdoppeln.

Kleiner Kreislauf. Nach Applikation von 10 mg/kg AR-L 115 BS fiel der Widerstand bei konstantem V-min im Durchschnitt aller 4 Tiere um 9,6 %, ΔP um 8,7 % (Abb. 11, Tab. 3). Bei konstantem ΔP (Abb. 12, Tab. 4) betrug die Widerstandsabnahme 10,7 %.

Die Abbildungen 8 - 10 zeigen die verschiedenen Beziehungen an einem Einzeltier mit sämtlichen Messungen. Aus den Abbildungen ist zu entnehmen, daß die Widerstandsabnahme nach AR-L 115 BS nicht druckpassiv bedingt ist.

Großer Kreislauf. Der Widerstand im großen Kreislauf war unter 10 mg/kg AR-L 115 BS im Mittel aller 4 Tiere um 32 % erniedrigt, der Druck in der Arteria carotis um 31,3 % erniedrigt. Die Wirkung von 10 mg/kg AR-L 115 BS war also im großen Kreislauf nur geringfügig stärker als die von 5 mg/kg (Tab. 3).

Frequenz. Gegenüber der niedrigen Dosis war unter 10 mg/kg AR-L 115 BS eine insgesamt geringere Frequenzabnahme zu verzeichnen (Tab. 3). Beim Tier Nr. 5 ist eine deutliche Frequenzzunahme vorhanden, die Frequenz der übrigen Tiere ist im Durchschnitt gegenüber den Ausgangsbedingungen unter AR-L 115 BS leicht gesenkt.

Nr.	V-min (cm^3/min) K	n	AR-L	n	Δ P-pulmonalis (mm Hg) K	AR-L	Δ%	PVR (10^3 dyn sec/cm^5) K	AR-L	Δ%	P-carotis (mm Hg) K	AR-L	Δ%	TPR (10^3dyn sec/cm^5) K	AR-L	Δ %	FR/min K	AR-L	Δ %
1	34.4	1	35.2	2	9.8	11.9	+21.6	22784	27029	+18.6	45.1	23.9	-47	105052	56867	-46	186	153	-17.7
	36.3	1	37.7	1	10	10.8	+ 8	21835	22926	+ 5	43	32.7	-24	93907	69382	-26	172	204	+18.6
2	88.4	2	88.3	1	17.1	15.5	- 9	15448	14052	- 9	72.2	60.2	-16.3	65413	54580	-16.6	268	275	+ 2.6
	77.8	1	78.6	1	12.2	14.7	+20.6	12582	15052	+19.4	63.6	53.7	-15.5	65431	54755	-16	250	275	+10
	80.8	1	81.4	1	17.6	17.7		17431	17398	- 0.2	73.1	58.5	-20	72412	57508	-20.5	267	250	- 6.3
	104	1	104.1	2	19.9	17.1	-14	15315	14600	- 4.6	76.5	64.5	-15.7	58875	49837	-15	312	261	-16.3
	64.8	1	65.4	1	9.2	15.2	-65.5	11329	18602	+64	57.6	51.6	-10.4	71091	63150	-11.1	288	238	-17.36
3	67.3	3	67.3	1	18.6	20.6	+10.3	22191	24487	+10.3	58.8	51.6	-12	70042	61340	-12.4	270.6	242	-10.3
	100	2	99.4	1	23	23.2	+ 0	18439	18673	+ 1.2	74	50.7	-31	59110	40825	-31	267.5	254	- 5
	62.5	1	61.2	1	16.8	20.2	+20.2	21477	26363	+22.7	64.5	48.1	-25.4	82601	62845	-24	272	244	-10.3
4	73.4	1	73.2	1	12.2	14.6	+19.6	13305	15965	+20	75	47.3	-37	81807	51726	-36	341	232	-32
	101.5	2	101.8	2	18.6	20.1	+ 7.7	14738	15791	+ 7.1	78.7	57.2	-27	62000	44967	-27.4	310	266	-14.2
	55.5	1	54.6	1	13.3	11.5	-13.5	19161	16837	-12.1	70.5	43.8	-37.8	101672	64137	-37	329	223	-32.2
$\bar{X}$	72.8		72.9		15.2	16.4	Δ %	17387	19057	Δ %	65.5	49.5	Δ %	76092	56314	Δ%	271	239	Δ%
	± 6.3		± 6.2		± 1.2	± 1	+ 7.5	± 1087	± 1267	+ 9.6	± 3.2	± 3	-24.5	±21097	± 2243	-26	± 13.6	± 9.16	—11.8

Tab. 1: Einfluß von 5 mg/kg AR-L 115 BS auf Druck (Δ P) und Widerstand (PVR) im Pulmonalkreislauf Druck (P-carotis) und Widerstand (TPR) im Systemkreislauf sowie die Herzfrequenz (Fr/min) bei jeweils konstantem Minutenvolumen unter Kontrollbedingungen (K) und unter ARL 115 BS (AR-L) (4 Tiere)

Nr.	Δ P-Pulmonalis (mm Hg) K	n	AR-L	n	PVR (10^3 dyn sec/cm^5) K	AR-L	Δ %	Fr/min K	AR-L	Δ %
1	11.6	4	11.0	4	21043	26907	+27.8	175.7	160	- 8.9
2	17.4	3	17.4	5	15677	15912	+ 1.5	280	261	- 6.8
	23	2	23.2	1	18439	18673	+ 1.3	267.5	254	- 4.9
3	20.1	2	20.4	2	22532	25425	+12.8	279	243	-12.9
	19	1	19.1	1	22082	32205	+46	267	227	-15
	14.6	1	14.6	1	11376	15965	+40.3	357	232	-35
4	18.5	1	18.3	2	22750	15709	-30.9	270	260	- 3.7
	11.3	3	11.4	2	18292	17934	- 2	329	217	-34
	$\bar{X}$ 16.9		16.9		19023	21091	Δ %	278	231	Δ %
	± 2.8		± 1.5		± 1402	± 2211	+10.9	± 18.7	± 11.7	-16.9

Tab. 2: Einfluß von 5 mg/kg AR-L 115 BS (niedrige Dosis) auf den Widerstand im Pulmonalkreislauf und die Herzfrequenz bei konstantem Δ P unter Kontrollbedingungen (K) und unter AR-L 115 BS (AR-L) (4 Tiere)

Nr.	V-min (cm^3/min) K	n	AR-L	n	PVR (10^3dyn sec/cm^5) K	AR-L	Δ %	Δ P-pulmonalis (mm Hg) K	AR-L	Δ %	TPR (10^3dyn sec/cm^5) K	AR-L	Δ %	P-carotis (mm Hg) K	AR-L	Δ %	FR/min K	AR-L	Δ %
5	64.8	3	64.9	4	27910	25021	-10.3	22.6	20.2	-10.5	59006	43179	-26.8	47.8	35	-26.8	250	281	+12.4
	47.9	1	48	3	31915	29109	- 8.8	19.1	17.3	- 9.1	65168	47692	-26.8	39	28.5	-26.9	242	337	+39.2
6	79.4	1	78.4	1	13381	11025	-17.6	13.3	10.8	-18.6	63977	48953	-23.4	63.5	47.9	-24.5	268	240	-10.4
	64.2	3	66.1	2	13280	10189	-23.2	10.7	9.6	-10.2	69083	48739	-29.4	55	40	-27.2	266	254	- 4.5
	50	1	50	1	11429	10213	-10.6	7.1	6.4	-10.1	85962	58269	-32.2	53.7	36.4	-32.2	278	254	- 8.6
7	71	2	70.6	3	29444	27201	- 7.6	26.2	24	- 8.2	75288	49413	-34.4	66.8	43.6	-34.7	208	207	- 0.5
	59	3	59.6	3	29826	27050	- 9.3	21.8	20.1	- 7.5	92492	49667	-46.3	59.4	37	-37.7	205	192	- 6
8	54.7	1	55.8	1	16747	16226	- 3.1	11.5	11.4	- 0.8	45515	30536	-33	31.1	21.3	-31.5	256	261	+ 1.9
	64.3	3	64.8	3	16226	15800	- 2.6	13.0	12.8	- 1.5	51433	31931	-38	41.4	25.8	-37.5	250	247	- 1.2
$\bar{x}$	61.7		62		21128	19092	Δ %	16.1	14.7	Δ %	67547	45375	Δ %	50.86	35	Δ %	247	252	Δ %
	± 3.3		± 3.3		± 2803	± 2653	- 9.6	± 2.1	± 2	- 8.7	± 5082	± 2972	-32	± 4	± 2.8	-31.3	± 8.47	± 13.9	+ 2.0

Tab. 3: Einfluß von 10 mg/kg AR-L 115 BS (hohe Dosis) auf Druck (Δ P) und Widerstand (PVR) im Pulmonalkreislauf, Druck (P-carotis) und Widerstand (TPR) im Systemkreislauf sowie die Herzfrequenz bei jeweils konstantem Minutenvolumen unter Kontrollbedingungen (K) und unter AR-L 115 BS (AR-L) (4 Tiere)

Nr.	Δ P (mm Hg) K	n	AR-L	n	PVR 10^3 dyn sec $(cm^5$ K	AR-L	Δ%	Fr/min K	AR-L	Δ%
5	19.1	1	19.2	2	31915	25955	-18.6	242	283	+16.9
	21.4	1	21.2	2	28104	24088	-14.3	246	270	+ 9.7
6	7.1	1	7.3	2	11429	9928	-13.1	278	264	- 5.3
	9.5	2	9.6	2	12926	10880	-15.8	263	237	- 9.8
7	18.3	2	18.2	1	31428	25059	-20.2	213	184	-13.6
	23.1	2	22.8	3	28527	27008	- 5.3	205	206	+ 0.5
	25.6	3	25.1	1	29474	28448	- 3.5	207	208	+ 0.5
8	11.9	4	12.0	5	17193	16073	- 6.5	245	242	- 1.2
	14.3	4	14.6	4	15063	16596	-10.1	263	244	- 7.2
	$\bar{X}$ 16.7		16.7		22895	20448	Δ%	240	237	Δ%
	± 2.1		± 2.0		± 2840	± 2380	-10.7	± 8.8	±10.9	-1.25

Tab. 4: Einfluß von 10 mg/kg AR-L 115 BS (hohe Dosis) auf den Widerstand im Pulmonalkreislauf und die Herzfrequenz, bei jeweils konstantem ΔP unter Kontrollbedingungen und unter AR-L 115 BS (4 Tiere)

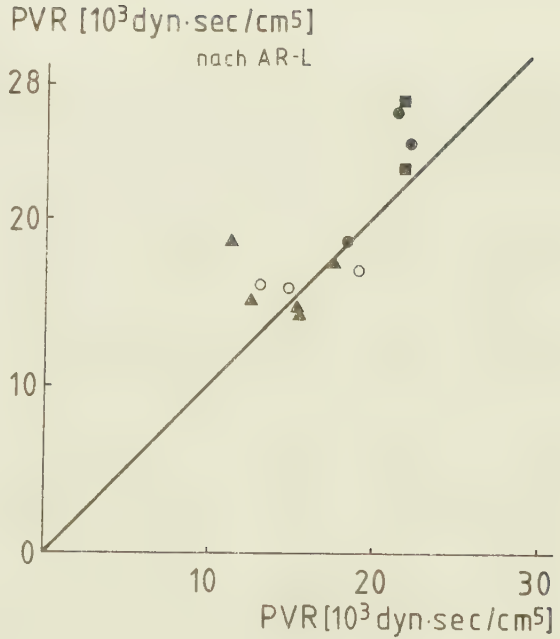

PVR [10³dyn·sec/cm⁵]
nach AR-L
28
20
10
0
10
20
30
PVR [10³dyn·sec/cm⁵]

Abb. 6

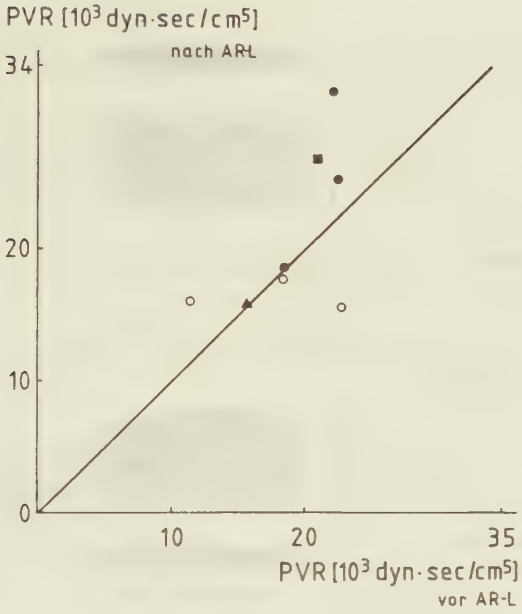


Abb. 7

Abb. 6 und 7: AR-L 115 BS, 5 mg/kg (Niedrige Dosis) 4 Tiere
Widerstand (PVR) vor und nach AR-L 115 BS bei konstantem V-min (Abb. 6) und konstantem ΔP (Abb. 7)
Bei konstantem V-min steigt der Widerstand unter AR-L um 9.6 %
Bei konstantem ΔP steigt der Widerstand um 10.8 %.
Nr. 1 (●), 2 (▲), 3 (■), 4 (○)

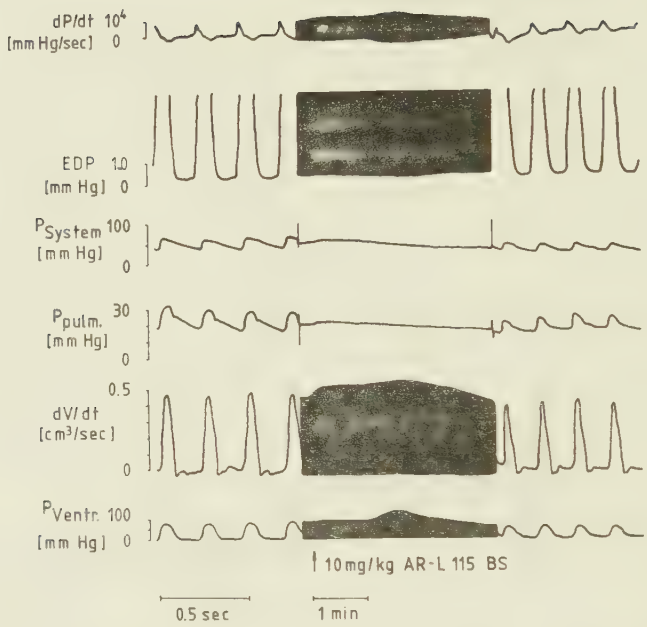


Abbildung 8A: Originalregistrierung (Ausschnitt)

Wirkung von 10 mg/kg AR-L 115 BS auf die Hämodynamik im großen und kleinen Kreislauf. Registrierung bei 100 mm/sec bzw. bei 0.5 mm/sec Papiervorschub. Systemdruck und Pulmonalisdruck sind als phasischer Druck (100 mm/sec) bzw. als Mitteldruck (0.5 mm/sec) aufgezeichnet.

Unter AR-L 115 BS kommt es zu einem Abfall des Druckes im System- und Pulmonalkreislauf sowie zu einem Druckabfall im linken Ventrikel. Auch das Schlagvolumen nimmt ab. Trotzdem kommt es bei diesem Beispiel zu einem pharmakologisch bedingten Abfall des peripheren und pulmonalen Widerstandes, da das verminderte Schlagvolumen durch eine Frequenzerhöhung kompensiert wird.

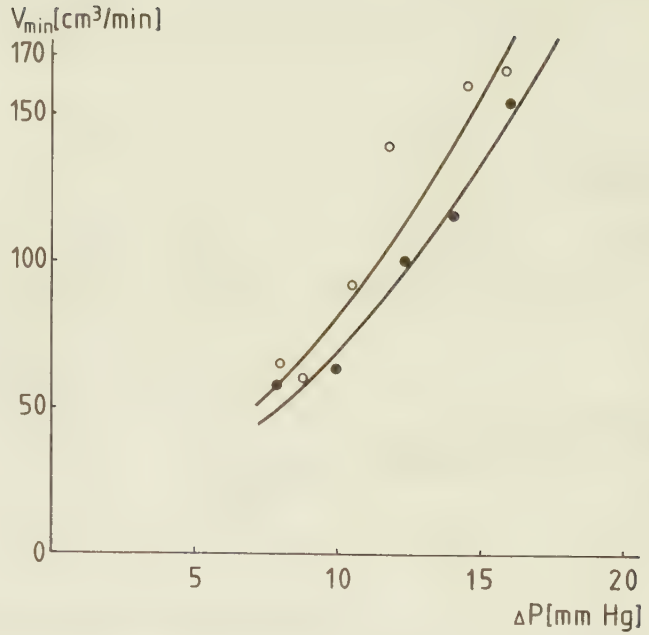


Abb. 8

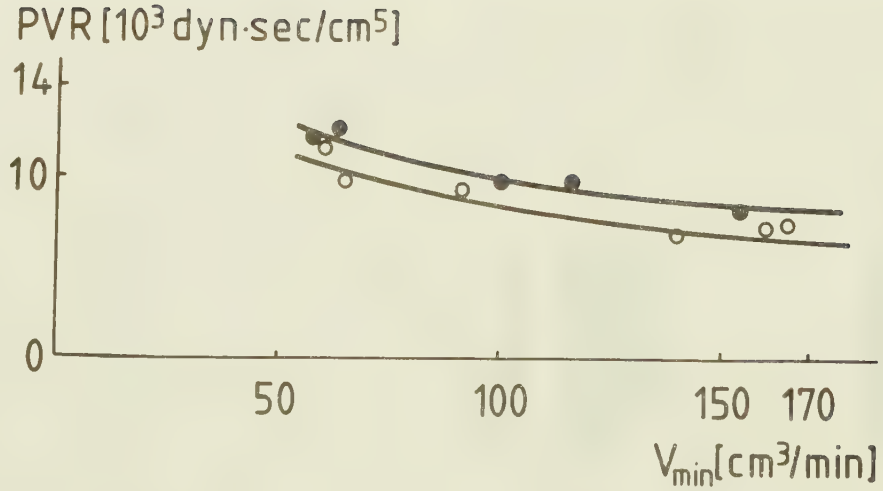


Abb. 9

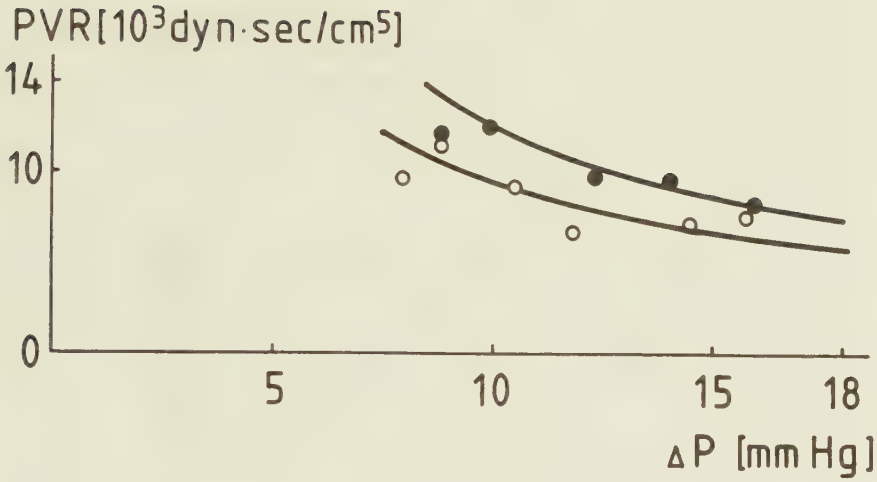


Abb. 10

Abb. 8, 9 und 10: Ein repräsentativer Versuch.
AR-L 115 BS 10 mg/kg (Hohe Dosis)
Volumen-Druckbeziehung (Abb. 8), Widerstands-Stromstärkebeziehung (Abb. 9) und Widerstands-Druckbeziehung (Abb. 10) vor (●) und nach (°) AR-L 115 BS. Aus den Abbildungen geht hervor, daß die Änderungen des Widerstandes bzw. der Druckdifferenz im Pulmonalkreislauf unter AR-L 115 BS durch Vasodilatation, also nicht druckpassiv bedingt sind.

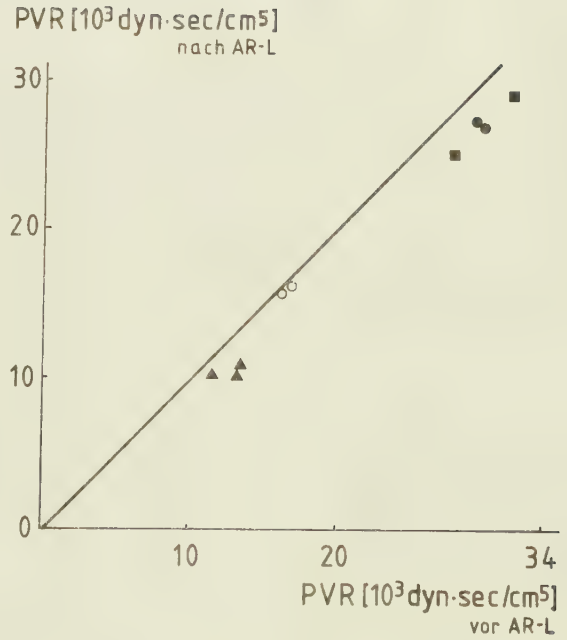

PVR [10³ dyn·sec/cm⁵]
nach AR-L
30
20
10
0
10
20
34
PVR [10³ dyn·sec/cm⁵]
vor AR-L

Abb. 11

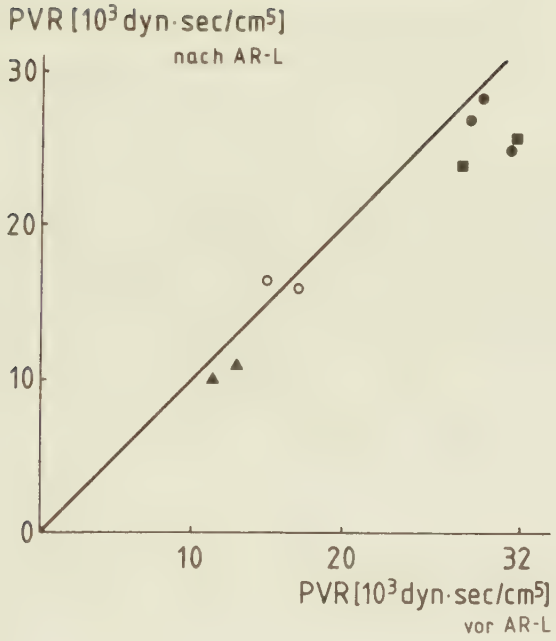


Abb. 12

Abb. 11 und 12: AR-L 115 BS 10 mg/kg (Hohe Dosis), 4 Tiere
Widerstand vor und nach AR-L bei konstantem Minutenvolumen (Abb. 11) und konstantem ΔP (Abb. 12). Bei konstantem Minutenvolumen sinkt der Widerstand unter AR-L 115 BS um 9.6 %, bei konstantem ΔP sinkt der Widerstand um 10.7 %.

2. Urapidil

In diesem Kollektiv waren 9 Tiere mit einem Gewicht von 270 ± 4.8 g. Urapidil wurde als gebrauchsfertige 0.5 % Lösung per Bolus intravenös injiziert.

5 Tiere erhielten 2.5 mg/kg i. v. (Niedrige Dosis)
4 Tiere erhielten 7 mg/kg i. v. (Hohe Dosis)

a) Niedrige Dosis

Wie aus Tabelle 5 und 6 hervorgeht, hat eine Dosis von 2.5 mg/kg Urapidil auf den Pulmonalkreislauf nahezu keine Wirkung. Im Mittel aller Tiere ergibt sich bei konstantem V-min eine Erhöhung des Widerstandes um 0.76 % (Abb. 13). Bei konstantem Δ P (Abb. 14) war der Pulmonalwiderstand um 8.9 % erniedrigt. Aus den Abbildungen ist ersichtlich, daß lediglich beim Tier Nr. 1 unter beiden Bedingungen eine geringe Widerstandsabnahme auftritt, während bei den übrigen Tieren Ab- und Zunahmen errechnet wurden.

Herzfrequenz. Die Herzfrequenz fiel bei der niedrigen Dosis um 23.5 % (konst. V-min) (Abb. 13) bzw. um 25.6 % (konst. Δ P, Abb. 14).

b) Hohe Dosis

Pulmonalkreislauf. Eine Erhöhung der Dosis auf 7 mg/kg Urapidil hatte eine deutliche Senkung des Gefäßwiderstandes im kleinen Kreislauf zur Folge. Die Abbildungen 15, 16 und 17 zeigen die Druck- und Widerstandsenkung an einem repräsentativen Einzelbeispiel.

Bei konstantem V-min (Tab. 7, Abb. 18) sank der Widerstand im Mittel aller 4 Tiere um 25.7 %, Δ P um 27 %. Bei konstantem Δ P (Tab. 8, Abb. 19) ergab sich eine Senkung des Widerstan-

des um 23.4 %. Das Tier Nr. 9 konnte in Tabelle 8 nicht berücksichtigt werden, da die Beziehungen vor und nach Urapidil zu sehr verschoben war und keine identischen Druckpaare gebildet werden konnten. Herzfrequenz. Die Herzfrequenz sank bei konstantem V-min um 28.6 % bzw. um 19.6 % bei konstantem Δ P.

c) Großer Kreislauf

Nur bei insgesamt 3 Tieren (2 Tiere niedrige Dosis, 1 Tier hohe Dosis) wurde der Systemdruck mitregistriert. Peripherer Widerstand und Systemdruck wurden bei allen 3 Tieren gesenkt. Bei der niedrigen Dosis ergab sich im Mittel beider Tiere eine Senkung des Systemdruckes um 12.8 % und des peripheren Widerstandes um 13.2 %. Bei der hohen Dosis waren der Systemdruck um 31 % und der Widerstand um 30 % gesenkt. (Alle Angaben sind nicht tabellarisch aufgeführt).

Nr.	V-min (cm^3/min) K	n	Ur	n	PVR 10^3(dyn sec/cm^5) K	Ur	Δ%	Δ P-pulmonalis (mm Hg) K	Ur	Δ%	Fr/min K	Ur	Δ%
1	153.1	4	152	5	13346	12498	- 6.3	25.3	23.3	- 7.9	254	233	- 8.2
	83.2	1	83.2	1	18009	21161	+17.5	18.7	22	+17.6	247	170	-31
	68.9	1	65.6	1	17209	19929	+15.8	14.8	18.7	+26.3	238	190	-20
2	78.4	1	76.7	1	21371	19929	- 6.7	20.9	19.1	- 8.6	216	168	-22.2
	90	1	93	1	21931	19153	-12.6	24.6	22.4	- 9	219	174	-20.5
	29.3	1	27.2	1	49945	48100	- 3.7	18.3	16.3	-11	269	144	-46
3	78.2	2	78.8	2	25132	20336	-19	22.3	20	-10.3	291	212	-27
	61.4	1	61.2		28174	30497	+ 8.2	21.6	23.3	+ 7.8	261	160	-38.7
4	94.2	3	91.8	3	14700	14377	- 2.2	17.3	16.5	- 4.6	241	160	-33.6
	75	1	76.8	1	17369	17698	+ 1.8	16.3	17	+ 4.3	169	160	- 5.3
	80.5	1	82	1	16488	16978	+ 3	16.6	17.4	+ 4.8	170	159	- 6.4
5	35.2	1	37.7	1	27934	25867	- 7.4	12.3	12.2	- 0.8	164	153	- 6.7
	26.6	1	28.4	1	30655	38061	+24	10.2	13.5	+32	184	162	-12
	$\bar{X}$ 73.4		73.4		23251	23429		18.4	18.6		225	172	
	± 7.9		± 9		± 2700	± 2787		± 1.2	± 1		± 11.6	± 6.9	
					Δ% + 0.76			Δ% + 1.1			Δ% - 23.5		

Tab. 5: Einfluß von 2.5 mg/kg Urapidil (niedrige Dosis) auf Druck (Δ P) und Widerstand (PVR) im kleinen Kreislauf und die Herzfrequenz bei jeweils konstantem Minutenvolumen unter Kontrollbedingungen (K)

Nr.	ΔP-pulmonalis (mm Hg) K	n	Ur	n	PVR (10^3 dyn sec/cm^5) K	Ur	Δ%	Fr/min K	Ur	Δ%
	21.7	1	21.4	1	17049	12687	-25	275	135	-50
	21.9	1	21.9	1	17609	12802	-27	270	234	-13
1	24	1	24.3	1	14007	12080	-13.8	255	236	- 7.4
	25.1	1	25.8	1	12726	12446	- 2.2	254	243	- 4.5
	22.6	1	23.4	1	14167	12447	-12	260	234	-10
2	18.6	2	18.5	3	21971	18656	-15	226	175	-22.5
	22.1	2	22.5	4	21651	18910	-12	217	173	-20.2
	20.6	1	20.7	1	31936	21044	-34	289	224	-22.5
3	24	1	24	1	18329	21123	+15	294	205	-30.2
	19.9	2	19.7	3	39059	32742	-16	265	166	-37.3
	15.5	1	16	1	15128	13642	- 9.8	242	136	-43.8
4	16.2	1	16.4	1	14167	14424	- 1.8	236	147	-37.7
	22.1	2	21.8	1	14367	12266	-14	248	142	-42.7
5	12.7	4	13	3	24752	29956	+21	170	157	- 7.6
	$\bar{X}$:20.5		20.7		20111	18345	Δ%- 8.9	250	186	Δ%-25.6
	± 0.9		± 0.9		± 1935	± 1875		± 8.5	± 11	

Tab. 6: Einfluß von 2.5 mg/kg Urapidil auf den Widerstand (PVR) im kleinen Kreislauf und die Herzfrequenz bei jeweils konstantem ΔP unter Kontrollbedingungen (K) und unter Urapidil (Ur)

	V-min (cm^3/min)				PVR (10^3 dyn sec/cm^5)			Δ P-pulmonalis (mm Hg)			Fr/min		
Nr.	K	n	Ur	n	K	Ur	Δ%	K	Ur	Δ%	K	Ur	Δ%
6	114	3	116.9	3	11979	6117	-48.9	17	9	-47	327	166	-49.2
	97	1	96.5	1	12326	8043	-34.7	14.9	9.7	-34.8	306	211	-31.0
7	64.7	5	65	4	36130	27720	-23.2	28	20.5	-26.7	271	220	-18.8
8	60.5	2	63.1	2	12366	10667	-13.7	9.3	8.4	-10.3	191	150.5	-21
	108.4	2	115.5	2	9685	7965	-17.7	13.1	11.1	-15.5	249	204	-18
9	59.7	3	62.3	2	18463	14413	-22	13.2	11.2	-15	272	204	-25
$\bar{X}$:	84.5		86.5		16824	12487	Δ %-25.7	15.9	11.6	Δ %-27	269	192	Δ%-28.6
	±10.3		±10.7		± 4041	± 3265		± 2.6	± 1.8		± 19.3	± 11.3	

Tab. 7: Einfluß von 7 mg/kg Urapidil (hohe Dosis) auf Druck (Δ P) und Widerstand (PVR) im kleinen Kreislauf und die Herzfrequenz bei jeweils konstantem Minutenvolumen unter Kontrollbedingungen (K) und unter Urapidil (Ur)

Nr.	Δ P-pulmonalis (mm Hg) K	n	Ur	n	PVR (dyn sec/cm^5 10^3) K	Ur	Δ%	Fr/min K	Ur	Δ%
	8.8	1	8.8	1	12166	11638	- 4.3	202	150	-25.7
	14	1	14.5	1	9605	7256	-24.4	234	217	- 7.2
6	9.9	1	10.5	1	12566	9148	-27	181	198	- 9.4
	12.3	1	11.8	1	9765	6783	-30	264	211	-20
7	15.6	2	15.3	1	11605	7444	-35.8	323	206	-36
8	11.3	4	11.2	2	18309	14412	-21	268	204	-23.8
	$\bar{X}$:12		12		12336	9446	Δ%-23.4	245	197	Δ%-19.6
	± 1		± 1		± 1295	± 130		± 20.8	± 9.8	

Tab. 8: Einfluß von 7 mg/kg Urapidil auf den Widerstand (PVR) im kleinen Kreislauf und die Herzfrequenz bei jeweils konstantem Δ P unter Kontrollbedingungen (K) und unter Urapidil (Ur).

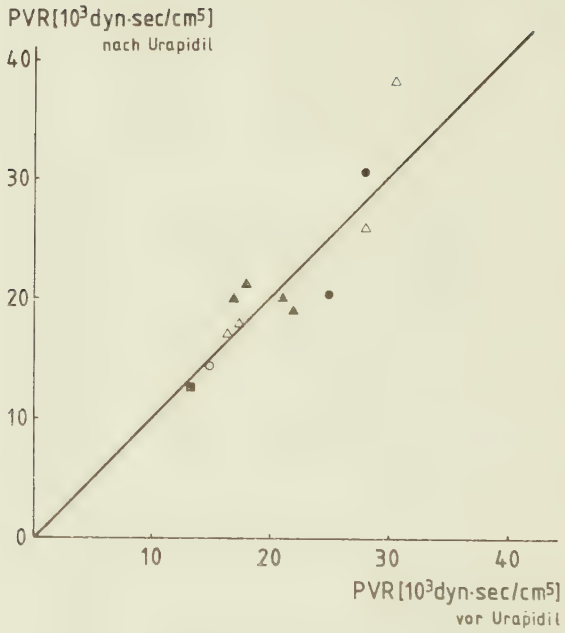

PVR[10³dyn·sec/cm⁵]
nach Urapidil
40
30
20
10
0
10
20
30
40
PVR[10³dyn·sec/cm⁵]
vor Urapidil

Abb. 13

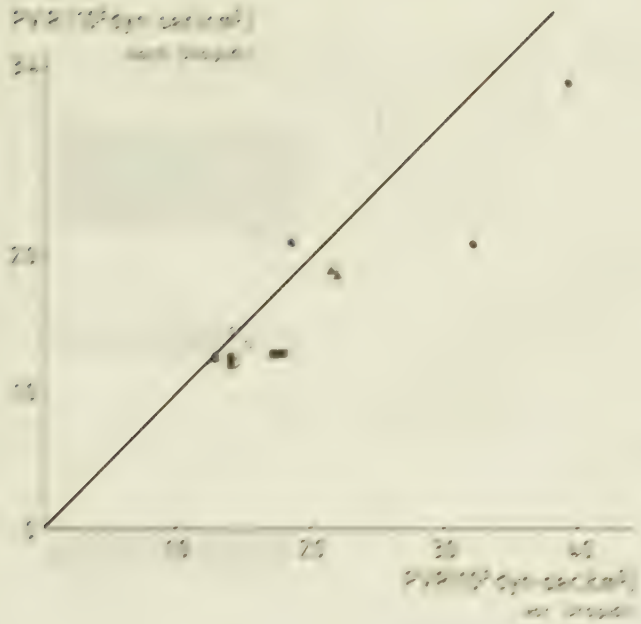


Abb. 16

Abb. 13 und 16: Vergleich der Sauerstoffverbrauchswerte, die mit der Clark-Elektrode und der Winkler-Methode gemessen wurden. Abb. 13: Die Sauerstoffkonzentration wurde mit einer Clark-Elektrode gemessen. Abb. 16: Die Sauerstoffkonzentration wurde nach Winkler titrimetrisch bestimmt. Die Sauerstoffverbrauchswerte wurden in beiden Fällen mit Hilfe der Differenzmethode berechnet. Die Symbole entsprechen den Versuchsansätzen:
Sr.: ■ 1, ▲ 2, ● 3, ◆ 4, ◩ 5

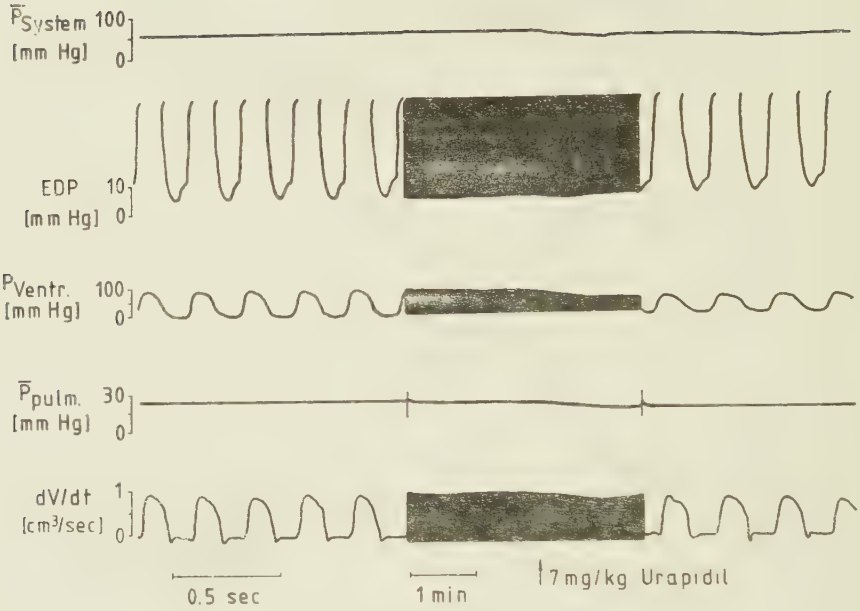


Abb. 15A: Originalregistrierung

Wirkung von 7 mg/kg Urapidil auf die Hämodynamik im großen und kleinen Kreislauf. Registrierung bei 100 mm/sec bzw. bei 0.5 mm/sec Papiervorschub. Systemdruck und Pulmonalisdruck sind als Mitteldruck aufgezeichnet.

Unter Urapidil fallen der Mitteldruck im Systemkreislauf und im Pulmonalkreislauf, sowie der Druck im linken Ventrikel deutlich ab. Da der enddiastolische Druck und das Schlagvolumen nahezu unverändert bleiben, kommt es unter Urapidil zu einer Erniedrigung des pulmonalen und peripheren Widerstandes.

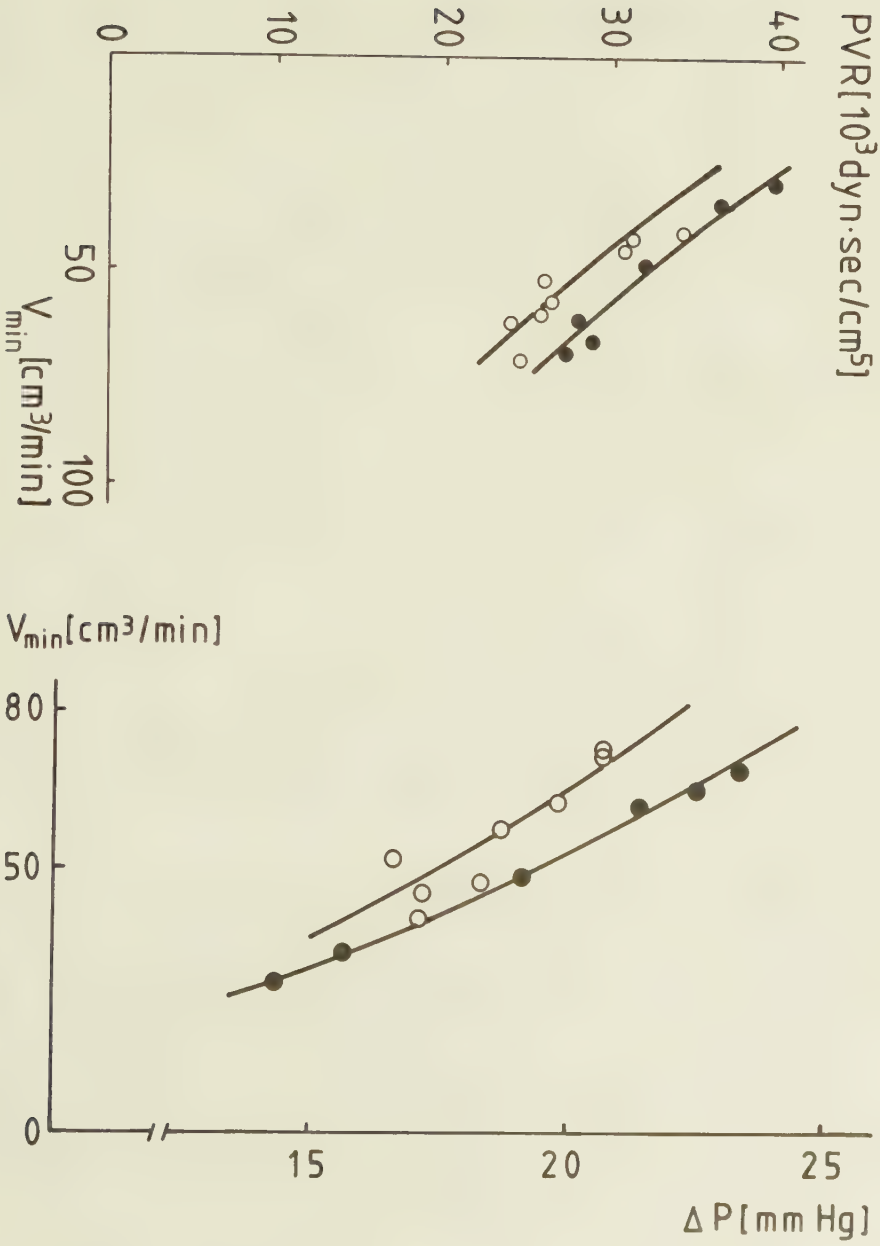

PVR[10³dyn·sec/cm⁵]
0
10
20
30
40
V_min[cm³/min]
50
100

Abb. 15

V_min[cm³/min]
80
50
0
15
20
25
ΔP[mm Hg]

Abb. 16

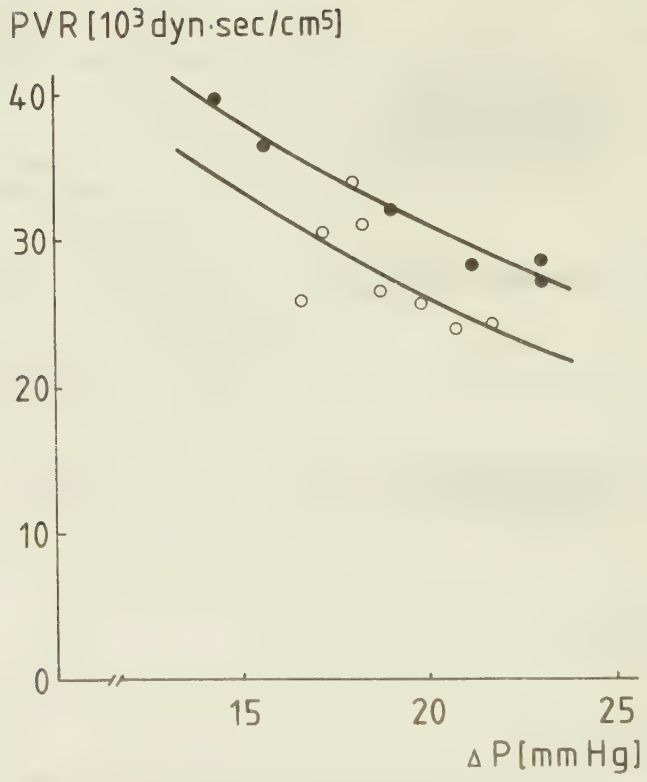


Abb. 1

Abb. 15, 16 und 17: Repräsentatives Einzelbeispiel. Urapidil 7 mg/kg (Hohe Dosis)
Stromstärke-Druckbeziehung (Abb. 15), Widerstand-Stromstärkebeziehung (Abb. 16) und Widerstand-Druckbeziehung (Abb. 17) vor (●) und nach (°) 7 mg/kg Urapidil.
In allen Fällen handelt es sich nicht um druckpassiv bedingte Veränderungen, sondern um pharmakologische Wirkungen der Substanz am Gefäßmuskel.

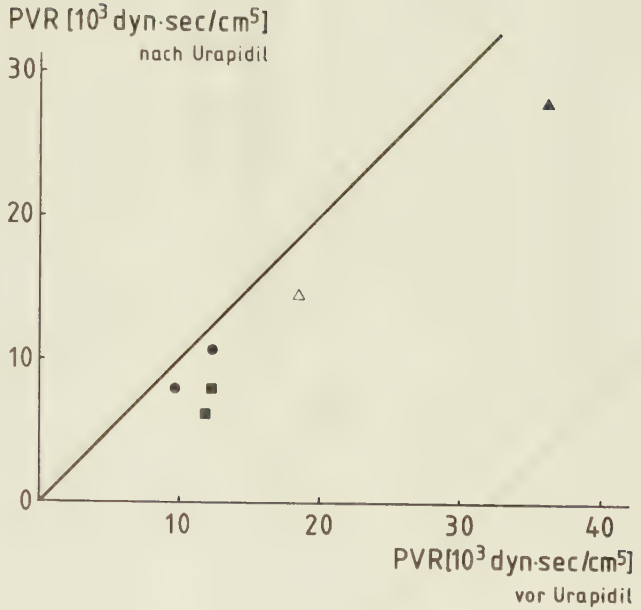

PVR [10³ dyn·sec/cm⁵]
nach Urapidil
30
20
10
0
10
20
30
40
PVR[10³ dyn·sec/cm⁵]
vor Urapidil

Abb. 18

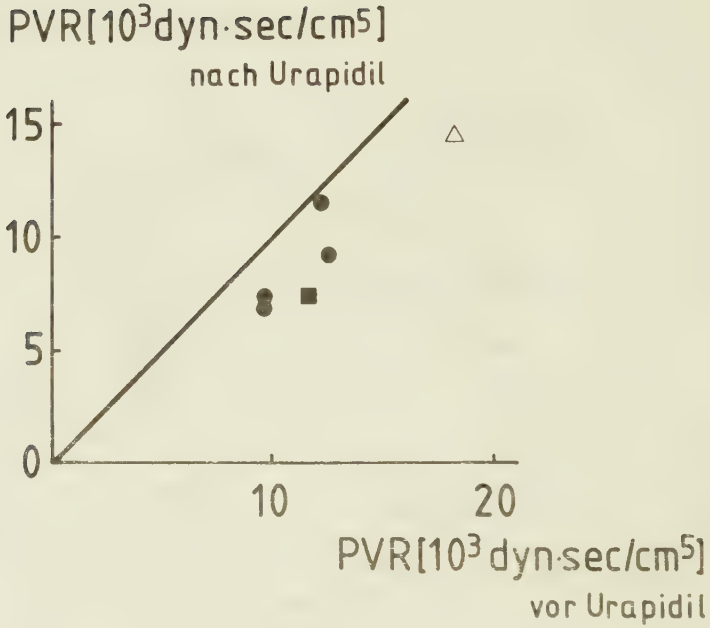


Abb. 19

Abb. 18 und 19: Urapidil 7 mg/kg (Hohe Dosis), 4 Tiere. Widerstand im kleinen Kreislauf vor und nach 7 mg/kg Urapidil bei konstantem V-min (Abb. 18) und bei konstantem ΔP (Abb. 19). Bei konstantem V-min erfolgt eine Erniedrigung des Widerstandes unter Urapidil um 25.7 %, bei konstantem ΔP um 23.4 %. Nr.: ■ 6, △ 7, ● 8, △ 9.

3. Nitrendipin

Die Versuche mit dem Calciumantagonisten Nitrendipin müssen in zwei Abschnitte gegliedert werden:

a) Einfluß von Nitrendipin auf den pulmonalen Widerstand der normotonen Ratte (4 Tiere).

b) Einfluß von Nitrendipin auf den Pulmonalkreislauf unter Sauerstoffmangelbeatmung (3 Tiere)
in: Pathophysiologische Modelle (s. u.)

Das Gewicht der insgesamt 7 Tiere betrug 442 ± 21.5 g.
Es wurden jeweils 0.02 mg/kg/Minute Nitrendipin über eine Dauerinfusion verabreicht.

Untersuchungen an der normotonen Ratte

Kleiner Kreislauf. Bei konstantem Minutenvolumen (Tab. 9, Abb. 20) stieg der Widerstand unter Nitrendipin im Mittel aller Tiere um 3.9 %, ΔP um 1.6 %.

Lediglich beim Tier Nr. 1 sank der Widerstand um durchschnittlich 20 %. Bei der Einzelbetrachtung der übrigen Tiere ist jeweils ein kräftiges Ansteigen von Widerstand und Druck zu verzeichnen. Bei konstantem ΔP (Abb. 21, Tab. 10) stieg der Widerstand im Mittel aller Tiere um 18.1 % an. Mit Ausnahme von Tier Nr. 1 ist unter Nitrendipin also ein Anstieg von Druck und Widerstand im Pulmonalkreislauf erfolgt.

Großer Kreislauf. Im großen Kreislauf dagegen war der Widerstand unter Nitrendipin deutlich um 22.9 % erniedrigt, der Systemdruck um 23.2 % erniedrigt. Besonders groß ist die Abnahme wieder beim Tier Nr. 1. (Tab. 9)

Herzfrequenz. Die Herzfrequenz war unter Nitrendipin bei konstantem Minutenvolumen (Tab. 9) um 27.8 % erniedrigt, bei konstantem ΔP (Tab. 10) um 13.4 % erniedrigt.

Nr.	V-min (cm^3/min) K	n	Ni	n	PVR (10^3 dyn sec/cm^5) K	Ni	Δ %	Δ P-pulmonalis (mm Hg) K	Ni	Δ %	TPR (10^3 dyn sec/cm^5) K	Ni	Δ %	P. carotis (mm Hg) K	Ni	Δ %	FR/min K	Ni	Δ %
	96.1	1	101	1	16908	14200	-16	20.3	18	-11.3	57302	41084	-28	68.8	52.1	-24	280	162	-42
1	97.3	1	97.6	1	16279	12398	-23.8	19.8	15.1	-23.7	63397	37617	-40.6	77.1	45.8	-40	297	132	-55.5
	106.2	1	110	1	16800	13304	-20.8	22.3	18.3	-17.9	58484	35131	-40	77.6	48.4	-37	291	151	-48
2	56.5	1	56	2	27873	32516	+16.6	19.7	22.5	-14.2	91417	66675	-27	64.6	45.8	-29	242	176	-27
	73.2	1	75	1	22865	25407	+11.1	20.9	23.8	+14.2	83475	60957	-27	76.3	57.1	-25	217	176	-18.8
3	65.9	1	62.3	1	22537	23620	+ 4.8	18.9	18.4	- 2.6	83498	68188	-18.3	68.8	54.2	-21	220	187.5	-14.7
	49.4	2	50.7	1	21155	29385	+38.9	13.0	18.6	+43	87014	78997	- 9.2	53.4	50	-63	228	193.5	-15.1
	80.8	1	82.5	1	22463	23756	+ 5.7	22.7	24.5	+ 7.9	48737	44531	- 8.6	49.2	45.9	- 6.7	291	261	-10.3
4	85.3	1	87.8	1	24015	23946	- 0.2	25.6	26.3	+ 2.7	51596	44831	-13.1	55	49.2	-10.5	297	244	-17.8
	81.6	3	82.7	1	24038	24867	+ 3.4	24.4	25.7	+ 5.0	52120	43547	-16.4	53.1	45	-15	298	242	-18.8
$\bar{X}$:	79.2		80.56		21493	22339		20.76	21.1		67704	52152		64.4	49.4		266	192	
	± 5.77		± 6.2		± 1191	± 2165		± 1.1	± 1.2		± 5278	± 4803		± 3.47	± 1.28		± 11	± 13.6	
					Δ % +3.9			Δ % +1.6			Δ % -22.9			Δ % -23.2			Δ % -27.8		

Tab. 9: Einfluß von 0.02 mg/kg/min Nitrendipin i. v. auf Druck (Δ P) und Widerstand (PVR) im Pulmonalkreislauf, Druck (P-carotis) und Widerstand (TPR) im Systemkreislauf sowie auf die Herzfrequenz bei jeweils konstantem Minutenvolumen unter Kontrollbedingungen (K) und unter Nitrendipin (Ni).

Nr.	Δ P-pulmonalis (mm Hg) K	n	Ni	n	PVR (10^3 dyn sec/cm^5) K	Ni	Δ %	FR/min K	Ni	Δ %
1	19.6	2	19.5	2	16386	16287	- 0.6	301	227	-24.5
	19.7	1	19.8	1	27873	36407	+30.6	242	170	-29.7
2	21.6	1	21.2	1	24512	35322	+44	250	170	-32
	17.1	2	17.2	2	23433	39401	+68	233	202	-13.3
	18.9	1	20.1	1	22937	27153	+18.4	220	197	-10.45
3	18.9	1	18.6	1	27579	29385	+ 6.5	207	193	- 6.7
	20.9	1	21.1	2	22865	24513	+ 7.2	217	182	-16.1
	25.6	1	25.7	1	24015	24867	+ 3.5	297	242	-18.5
4	24.2	1	24.5	1	25009	23756	- 5	286	261	- 8.7
	26.9	1	26.3	1	23265	23964	+ 3	303	244	-19.4
$\bar{X}$:	21.3		21.4		23787	28105		255	208	
	± 1		± 0.97		± 999	± 2236		± 11.9	± 10.3	
					Δ % +18.1			Δ% -13.4		

Tab. 10: Einfluß von 0.02 mg/kg/min Nitrendipin i. v. auf den Widerstand (PVR) im Pulmonalkreislauf bei jeweils konstantem Δ P unter Kontrollbedingungen und unter Nitrendipin (Ni).

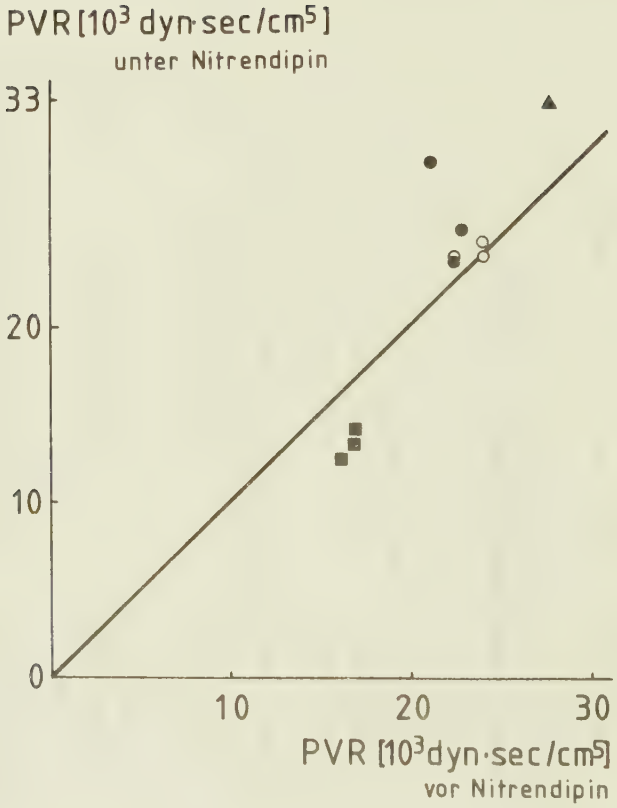

PVR [10³ dyn·sec/cm⁵]
unter Nitrendipin
33
20
10
0
10
20
30
PVR [10³dyn·sec/cm⁵]
vor Nitrendipin

Abb. 20

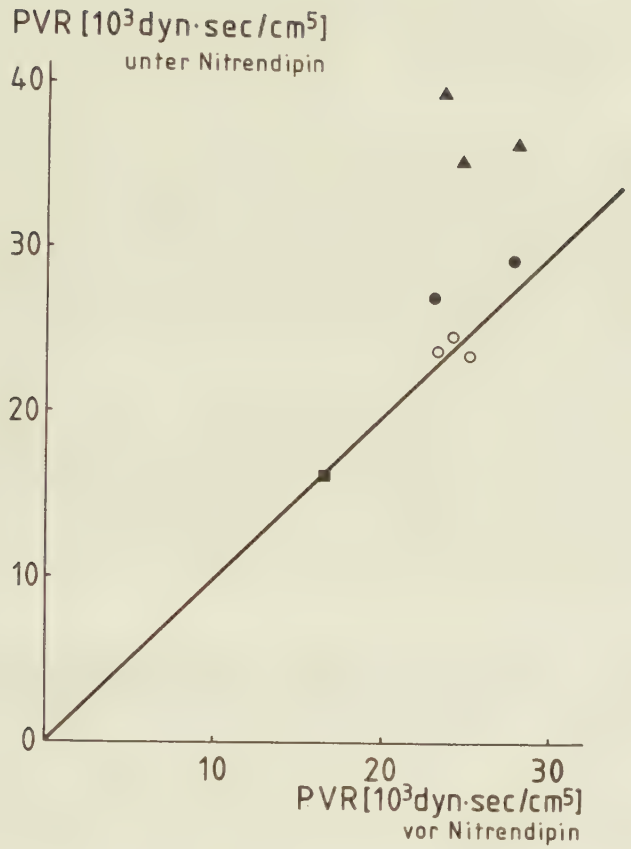


Abb. 21

Abb. 20 und 21: Nitrendipin 0.02 mg/kg/Minute.
Änderung des Widerstandes im Pulmonalkreislauf unter Nitrendipin gegenüber den Ausgangs-(kontroll)bedingungen bei 4 Ratten nach 0.02 mg/kg/min Nitrendipin (Dauerinfusion) bei konstantem V-min (Abb. 20) und konstantem △P (Abb. 21). Nur bei einem Tier (■) ist der Widerstand unter Nitrendipin gesenkt, bei den anderen unter Nitrendipin erhöht!
Nr.: ■1, ▲2, ●3, ○4.

4. Pathophysiologische Modelle

a) Sauerstoffmangelbeatmung

Die Verbringung von Ratten in große Höhen (Moret et Duchosal, 1977) oder deren Unterbringung in hypoxischen oder hypobarischen Kammern (Ostadal et al., 1981; Kentera et al., 1979) führt zu einer pulmonalen Hypertonie. Wir überprüften, ob auch im akuten Versuch bei Sauerstoffmangelbeatmung eine Erhöhung des Pulmonalwiderstandes zu erreichen ist. Die Versuchsanordnung wurde bereits unter Methoden beschrieben. Fünf verschiedene Vorversuche bei Sauerstoffkonzentrationen der Inspirationsluft zwischen 11.5 % und 16 % ergaben bei 2 Tieren eine nicht druckpassive Erhöhung des Widerstandes. Der O_2-Gehalt des Gasgemisches, mit dem die Tiere beatmet wurden, betrug dabei 11.5 % bzw. 12.5 % (Rest N_2). Bei den übrigen Tieren konnte keine Erhöhung des Widerstandes festgestellt werden. Alle weiteren Tiere dieser Versuchsreihe wurden deshalb mit 12.5 % O_2 beatmet.

Bei insgesamt vier von acht Tieren war nach Beatmung durch ein Gasgemisch mit 12.5 % Sauerstoff der Widerstand im Pulmonalkreislauf erhöht.

Bei drei Tieren wurde versucht, diese Widerstandserhöhung durch gleichzeitige Infusion von 0.02 mg/kg/Minute Nitrendipin wieder rückgängig zu machen.

Die Abbildungen 22, 23 und 24 veranschaulichen die Verhältnisse anhand der auch bisher dargestellten drei Beziehungen für ein Einzeltier unter Kontrollbedingungen (K), Sauerstoffmangelbeatmung (O_2-Ma) und Sauerstoffmangelbeatmung unter gleichzeitiger Applikation von Nitrendipin (Ni). Die Tabellen 11 - 14 und die Abbildungen 25 - 28 zeigen die Verhältnisse unter Sauerstoffmangel ohne und mit Nitrendipin für alle 3 Tiere.

Pulmonalkreislauf, Sauerstoffmangelbeatmung: Bei konstantem Minutenvolumen (Abb. 25, Tab. 11) stieg im Mittel aller drei Tiere der Widerstand um 11.1 %, der Druck ($\triangle$ P) in der Pulmonalarterie um 8.9 %.

Bei konstantem $\triangle$P (Tab. 12, Abb. 26) stieg der Widerstand um 62.9 %. Der große Unterschied der Widerstandsänderung bei konstantem V-min bzw. konstantem $\triangle$P ist darauf zurückzuführen, daß jeweils unterschiedliche Bereiche der Beziehungen erfaßt wurden, bzw. bei konstantem $\triangle$P wesentlich mehr Messungen als bei konstantem V-min zugrunde liegen (s. auch unter Auswertung).

Sauerstoffmangelbeatmung und Nitrendipin: Bei konstantem Minutenvolumen (Tab. 13, Abb. 27) fiel der unter O_2-Mangel erhöhte Widerstand unter der Nitrendipindauerinfusion (0.02 mg/kg/min) um 6.3 %, $\triangle$P um 11 %. Bei konstantem $\triangle$P (Tab. 14, Abb. 28) fiel der Widerstand im kleinen Kreislauf unter Nitrendipin um 16 %.

Großer Kreislauf: Bei konstantem V-min (Tab. 11) fiel der Widerstand unter O_2-Mangel deutlich um 20 %, P-Carotis fiel um 18.9 %. Unter Nitrendipin fiel der Widerstand im Systemkreislauf nochmals um 4.8 % (Tab. 13).

Herzfrequenz: Unter O_2-Mangel nahm die Herzfrequenz um 17.8 % bei konstantem V-min (Tab. 11) bzw. um 20 % bei konstantem $\triangle$P ab (Tab. 12). Das zusätzlich verabreichte Nitrendipin senkte die Herzfrequenz nochmals um 14 % bei konstantem V-min (Tab. 13) bzw. um 17 % bei konstantem $\triangle$P (Tab. 14).

Nr.	V-min (cm^3/min) K	n	O_2-Ma	n	PVR (10^3dyn sec/cm^5) K	O_2-Ma	Δ %	Δ P-pulmonalis (mm Hg) K	O_2-Ma	Δ %	TPR (10^3dyn sec/cm^5) K	O_2-Ma	Δ%	P.carotis (mm Hg) K	O_2-Ma	Δ %	Fr/min K	O_2-Ma	Δ %
	126.8	1	128	1	11859	12818	+ 8	18.8	20.5	+ 9	41070	30515	-25.7	65.1	48.8	-25	352	285	-19
7	105	1	103.4	1	12002	13066	+ 8.8	15.8	16.8	+ 6.7	45584	34655	-24	59.8	44.8	-25	350	319	- 8.8
	116.2	2	118.2	1	13211	12053	- 8.8	19.3	17.8	- 7.7	41922	31690	-24.4	60.4	46.8	-22	350	289	-17.4
8	101	2	98.5	3	12305	15133	+23	15.5	18.5	+19.7	47879	37099	-22.5	60.4	45	-25.6	312	226	-27
9	66.7	1	67.3	1	15595	19142	+22.7	13	16.1	+23.8	65380	59566	- 8.8	54.5	50.1	- 8	278	231	-16.9
	$\bar{X}$:103		103		12994	14442		16.5	17.9		48367	38705		58	47		328	270	
	± 10.1		± 10.3		± 691	± 1280		± 0.16	± 0.76		± 4428	± 5340		± 2.4	± 0.8		± 14.6	± 17.9	
					Δ % +11.14			Δ % +8.9			Δ % -20			Δ % -18.9			Δ % -17.68		

Tab. 11: Sauerstoffmangelbeatmung

Wirkung von 12.5 % Sauerstoff (Rest 87.5 % N_2) auf den Widerstand (PVR) und Druck (Δ P) im kleinen Kreislauf, Druck (P-carotis) und Widerstand (TPR) im großen Kreislauf sowie auf die Herzfrequenz bei konstantem Minutenvolumen unter Kontrollbedingungen (K) und unter Sauerstoffmangelbeatmung (O_2-Ma).

Nr.	Δ P (mm Hg) K	n	Δ P (mm Hg) O_2-Ma	n	PVR (10^3dyn sec/cm^5) K	PVR (10^3dyn sec/cm^5) O_2-Ma	PVR (10^3dyn sec/cm^5) Δ%	FR/min K	FR/min O_2-Ma	FR/min Δ%
7	17.8	5	18	5	11677	12627	+ 8.13	347	297	-14
8	14.6	2	14.4	2	11600	15124	+30	313	230	-26
	17.8	4	17.6	3	10115	15964	+57.8	319	216	-32.2
9	13	1	13.2	1	15595	34622	+122	278	227	-18.3
	14.6	1	14.9	1	13525	25553	+88.9	280	233	-16.7
	12.5	3	12.3	1	27527	42793	+55	277	244	-12
$\bar{X}$:	15.0 ± 0.9		15.0 ± 0.9		15006 ± 2619	24447 ± 4966		302 ± 11.7	241 ± 11.7	
					Δ % +62.9			Δ % -20		

Tab. 12: Sauerstoffmangelbeatmung.
Wirkung einer Sauerstoffmangelbeatmung mit 12.5 % O_2 (Rest 87.5 % N_2) auf den Widerstand (PVR) im kleinen Kreislauf und die Herzfrequenz bei jeweils konstantem Pulmonalisdruck (Δ P) unter Kontrollbedingungen (K) und unter Sauerstoffmangel (O_2-Ma).

Nr.	V-min (cm^3/min) O_2-Ma	n	Ni	n	PVR (10^3 dyn sec/cm^5) O_2-Ma	Ni	Δ %	Δ P (mm Hg) O_2-Ma	Ni	Δ %	TPR 10^3 dyn sec/cm^5 O_2-Ma	Ni	Δ %	P-carotis (mm Hg) O_2-Ma	Ni	%	Pr/min O_2-Ma	Ni	Δ %
7	113.7	3	112.3	1	12797	9082	-29	17.5	12.7	-27	31895	31301	- 1.8	45.4.	44	- 3.3	29.8	260	-12.7
	128	1	127	1	12818	9342	-27	20.5	14.8	-27.8	30515	28738	- 5.8	48.8	45.6	- 6.5	285	252	-11.5
8	92.6	4	92.9	2	14800	14250	- 3.7	17	16.5	- 2.9	38177	36968	- 3.1	43.4.	42.9	- 1.0	229	173	-24.4
	56.2	1	55.2	2	18938	18204	- 3.9	13.3	12.5	- 5.6	46428	49219	+ 6	32.6	34	- 4.3	191	167	-12.5
9	30.5	1	30.7	1	34662	36180	+ 4.4	13.2	13.9	+ 5.3	98211	95267	- 3	37.4 .	36.3	- 2.9	227	207	- 8.8
	56.9	2	56.4	2	22347	21922	- 1.9	15.5	15.3	- 0.96	69974	58406	-16	48.4	40.9	-15.6	232	197	-15
$\bar{X}$:	79.6		79.1		19393	18163		16.1	14.3		52533	49983		42.7	40.6		243	209	
	± 15.4		±15.2		± 3415	± 4140		± 1.1	± 0.6		±10870	±10152		± 2.6	± 1.8		± 16.4	± 15.9	
					Δ % -6.34			Δ % -11.1			Δ % -4.8			Δ % -4.85			Δ % -13.9		

Tab. 13: Wirkung von 0.02 mg/kg/Minute Nitrendipin auf den Widerstand (PVR) und Druck (Δ P) im kleinen Kreislauf, Druck (P-carotis) und Widerstand (TPR) im Systemkreislauf sowie auf die Herzfrequenz bei konstantem Minutenvolumen unter Sauerstoffmangelbeatmung (O_2-Ma) und unter fortlaufender Sauerstoffmangelbeatmung unter Nitrendipin (Ni).

Nr.	ΔP mm Hg O_2-Ma	n	Ni	n	PVR (10^3dyn sec/cm^5) O_2-Ma	Ni	Δ %	FR/min O_2-Ma	Ni	Δ %
7	17.8	2	17.5	1	11988	10383	-13.4	288	254	-11.8
	16.9	2	17.0	2	13170	10151	-22.9	312	253	-19
8	15.9	1	16.1	1	16445	14246	-13.3	222	173	-22
	13.3	1	13.2	1	18938	17786	- 6	191	165	-13.6
	14.4	2	14.2	3	15124	16110	- 6.5	230	174	-24.3
9	14.9	1	14.7	1	25552	23398	- 8.4	233	200	-14
	16.1	1	16	1	19142	20446	+ 6.4	231	194	-16
	13.2	1	13.7	1	34622	17381	-49	227	192	-15.4
$\bar{X}$	15.3		15.3		19337	16237		241.7	200	
	± 0.8		± 0.5		± 2645	± 1625		± 13.7	± 12.2	
					Δ % -16			Δ% -17.25		

Tab. 14: Wirkung von 0.02 mg/kg/min Nitrendipin auf den Widerstand im Pulmonalkreislauf und die Herzfrequenz bei konstantem Pulmonalisdruck (Δ P) unter Sauerstoffmangel (O_2-Ma) -beatmung und unter fortlaufender Sauerstoffmangelbeatmung unter Nitrendipin (Ni).

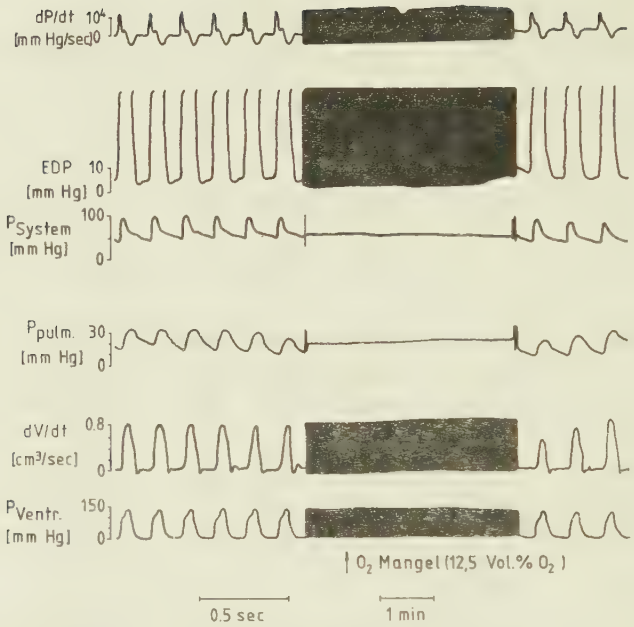


Abb. 22A: Originalregistrierung

Wirkung einer Sauerstoffmangelbeatmung mit 12.5 Vol.% Sauerstoff auf die Hämodynamik im großen und kleinen Kreislauf. Registrierung bei 100 mm/sec bzw. bei 0.5 mm/sec Papiervorschub. Systemdruck und Pulmonalisdruck sind als phasischer Druck (100 mm/sec) bzw. als Mitteldruck (0.5 mm/sec) aufgezeichnet.

Sauerstoffmangelbeatmung führt über eine Auslösung des alveolovasculären "Reflexes" (v. Euler-Liljestrand -mechanismus) zu einer Druckerhöhung in der Arteria pulmonalis (Ppulm). Im Systemkreislauf (Psystem) ist ein leichter Druckabfall festzustellen.

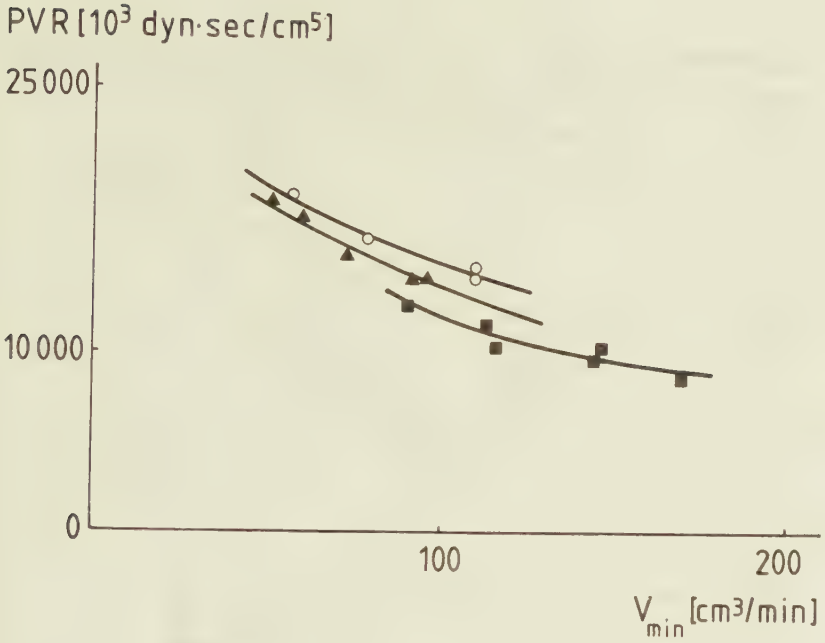

PVR [10³ dyn·sec/cm⁵]
25000
10000
0
100
200
V min [cm³/min]

Abb
22

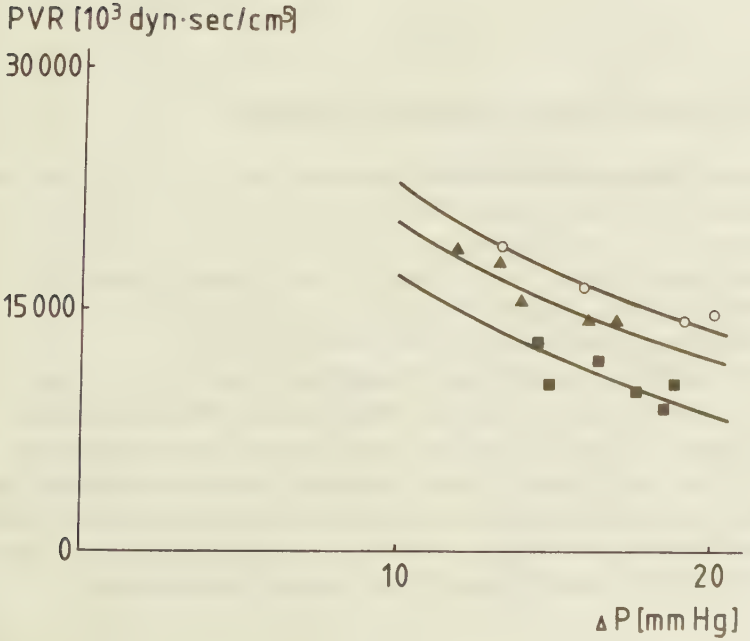

PVR [10³ dyn·sec/cm⁵]
30000
15000
0
10
20
ΔP [mm Hg]

Abb
23

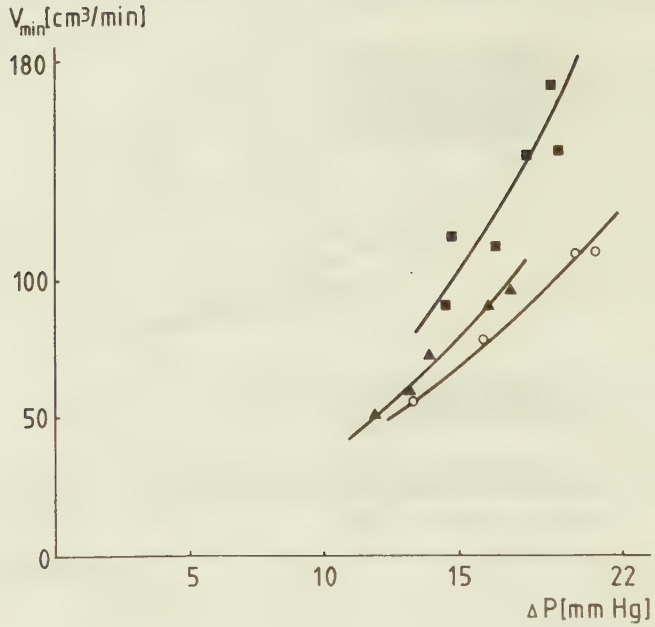


Abb. 24

Repräsentativer Versuch: Abb. 22, 23 und 24

Auswirkung einer Sauerstoffmangelbeatmung mit 12.5 % O_2 auf die Hämodynamik des Pulmonalkreislaufs bei der Ratte. Wirkung von Nitrendipin 0.02 mg/kg/Minute.

■ Kontrollbedingungen bei verschiedenen Minutenvolumen

○ Sauerstoffmangelbeatmung

▲ O_2-Mangel + Nitrendipin

Unter Sauerstoffmangel steigen Widerstand (Abb. 22, 23) und Druck (Abb. 24) deutlich an. Im Schaubild ist dies durch eine Verschiebung der Kurve nach oben bzw. rechts charakterisiert. Anschließend wurde unter diesen Sauerstoffmangelbedingungen Nitrendipin per Dauerinfusion verabreicht, was wieder eine leichte Verschiebung der Kurve in Richtung Kontrollbedingungen zur Folge hat, ohne jedoch deren Niveau wieder zu erreichen.

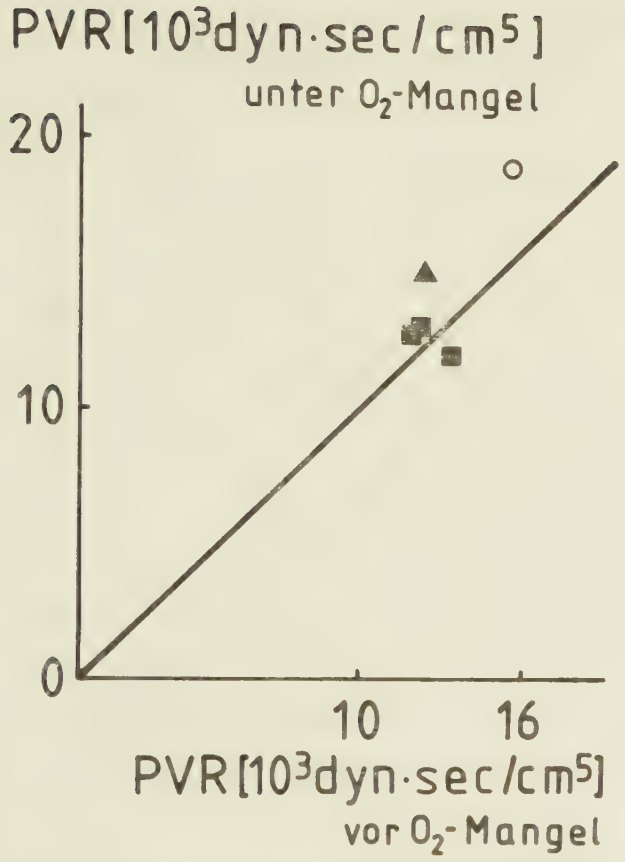


Abb. 25: Sauerstoffmangelbeatmung (12.5 % O_2), 3 Tiere
Bei konstantem V-min steigt der Widerstand im Pulmonalkreislauf unter O_2-Mangel im Mittel aller drei Tiere um 11.4 %.

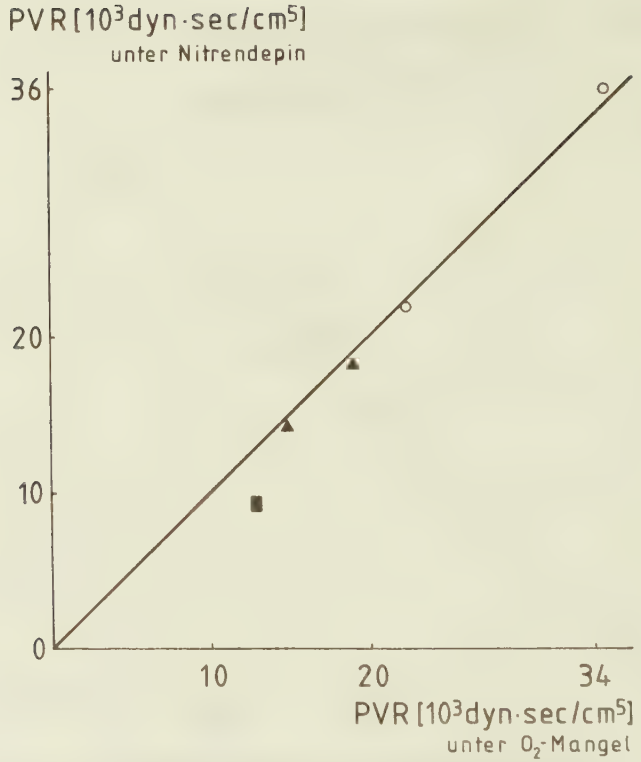


Abb. 26: Bei Beibehaltung der Sauerstoffmangelbeatmung aber unter gleichzeitiger Applikation von 0.02 mg/kg/min Nitrendipin sinkt der erhöhte Widerstand wieder um 6.3 %.
Nr. ■ 7, △ 8, ○ 9.

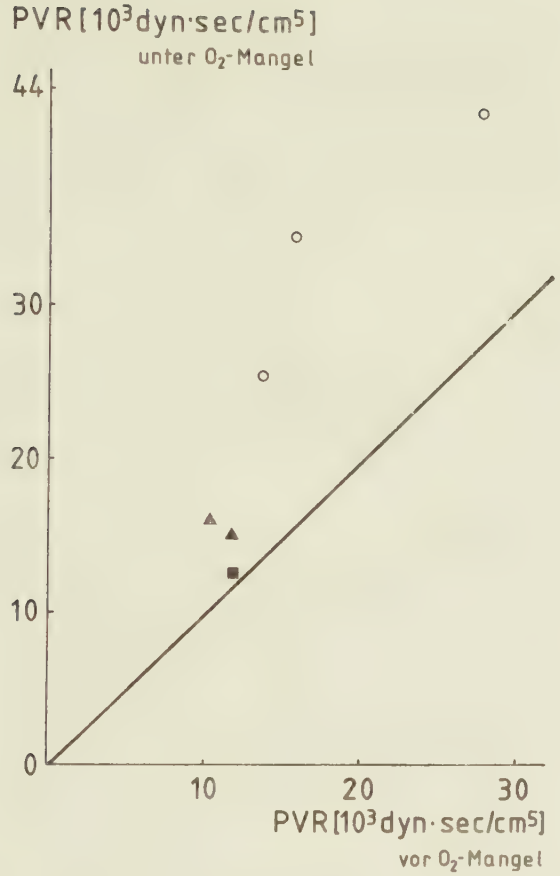


Abb. 27: Sauerstoffmangelbeatmung (12.5 %), 3 Tiere
Bei konstantem Δ P steigt der Widerstand im Pulmonalkreislauf unter O_2-Mangel im Mittel aller 3 Tiere um 62.9 %.
Nr.: ■7, ▲8, ○9.

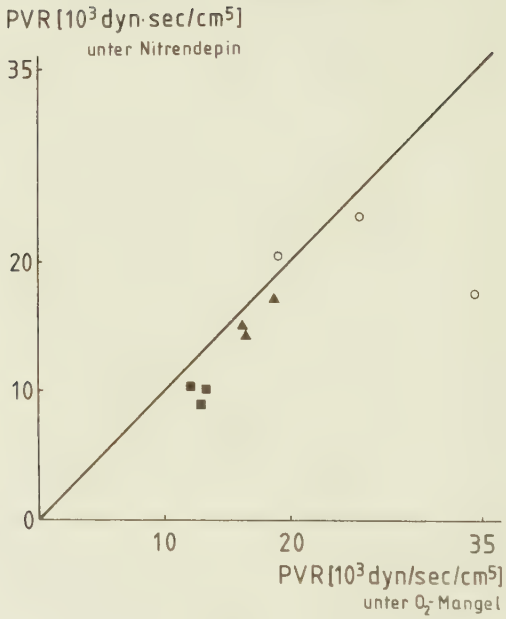


Abb. 28: Bei Beibehaltung der Sauerstoffmangelbeatmung, aber unter gleichzeitiger Applikation von 0.02 mg/kg/Min Nitrendipin sinkt der unter Sauerstoffmangel (Abb. 27) erhöhte Widerstand im Mittel aller drei Tiere um 16 %. Dabei ist die widerstandssenkende Wirkung nicht bei allen 3 Tieren gleich gut ausgeprägt.
Nr.: ■7, ▲8, ○9.

b. Crotalariamodell

Die Leguminose Crotalaria spectabilis enthält das stark toxisch wirkende Pyrrolizidinalkaloid Monokrotalin. Es ist bekannt, daß bei der Ratte und anderen Spezies nach der Verfütterung des Samens von Crotalaria spectabilis eine pulmonale Hypertonie mit Rechtsherzinsuffizienz auftritt (Herget and Palacek, 1978).

Eigene Untersuchungen

Insgesamt wurden in die Versuchsreihe mit Crotalaria spectabilis 25 männliche Ratten mit einbezogen. Die Tiere wogen zu Anfang der Verfütterung etwa 150 g.

5 Tiere dienten als Kontrolltiere, 20 Tiere erhielten standardisiertes Trockenfutter, dem 0.1 % puverisierter Samen von Crotalaria spectabilis eingemischt waren. Die Kontrollgruppe erhielt dasselbe Futter ohne Zusatz.

Nach 3 Wochen wurde mit Versuchen an Tieren des Crotalaria-Kollektives begonnen. Es wurden 2 Versuche pro Tag durchgeführt. Die restlichen Tiere wurden mit dem präparierten Futter weiter gefüttert, waren also unterschiedlich lange dem Futter ausgesetzt.

Verlauf der Intoxikation

Im Vergleich zu der Kontrollgruppe kam es bei den Crotalariatieren zu einer Einschränkung des Futterverbrauches und zu einer verzögerten Entwicklung des Körpergewichtes. Ab der 2. Woche war bei zahlreichen Crotalariatieren eine Flankenatmung mit gleichzeitiger Zunahme der Atemfrequenz zu beobachten. Das Fell der Tiere war gesträubt. Nach Ablauf von 3 Wochen war die Hälfte der Tiere verendet oder moribund. Es konnten deshalb nur bei etwa der Hälfte der ursprünglich mit Cro-

talariasamen intoxikierten Tiere Messungen vorgenommen werden. Die Körperentwicklung der Kontrolltiere war normal und die Tiere waren immer vital. Ihr Körpergewicht betrug bei den Messungen 390 ± 6 g. Allerdings waren die Kontrollen etwa 3 Wochen älter als die Crotalariatiere die 236 ± 17,2 g zu Beginn der Messungen wogen.

Pathologisch anatomisch auffällig waren bei den Crotalariatieren Ödeme im Unterhautbereich, sowie bei etwa der Hälfte der Tiere Flüssigkeitsansammlungen im Thoraxraum und im Abdomen. Auffällig war auch eine Veränderung der Leber, die Anzeichen einer Stauungsleber mit dunkelroter zentraler und peripherer gelblicher Läppchenzeichnung hatte (Muskatnußleber). Die Arteria pulmonalis der Kontrollen war braun-rot und äußerst nachgiebig, während die der Crotalariatiere gräulich-weiß und eher derb-elastisch war, was auf Veränderungen in der Gefäßwand schließen läßt. Die Blutungsneigung nach Punktion der Arteria pulmonalis war bei den Crotalariatieren geringer als bei den Kontrollen, was ein weiterer Hinweis auf Veränderungen in der Gefäßwand durch Muskulaturzubildung bzw. Fibrosierung ist.

Herzgewicht: Wichtige Hinweise auf das Vorliegen einer chronischen pulmonalen Hypertonie gibt das Verhältnis der Gewichte des rechten und linken Ventrikels: re. Ventrikel (mg)/li. Ventrikel + Septum (mg). Es betrug bei 5 Kontrollen 0.157 ± 0.014 und bei 10 Crotalariatieren 0.517 ± 0.05. Bei den Crotalariatieren ergibt sich somit eine starke Verschiebung zugunsten des rechten Ventrikels, was kennzeichnend ist für das Vorliegen einer Rechtsherzhypertrophie.

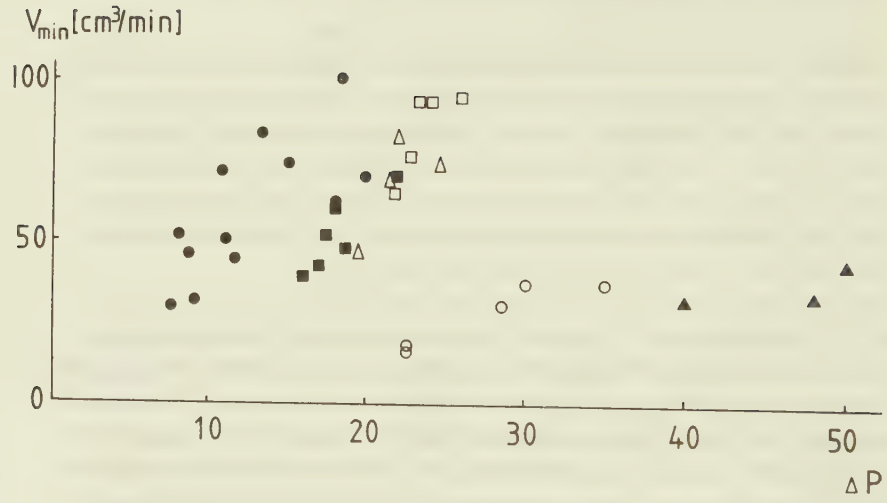
Hämodynamische Messungen

Sowohl bei den Kontrollen als auch bei den Crotalariatieren wurden die bisherigen Versuchsanordnungen beibehalten und Messungen bei verschiedenen Herzminutenvolumina durchgeführt. Der

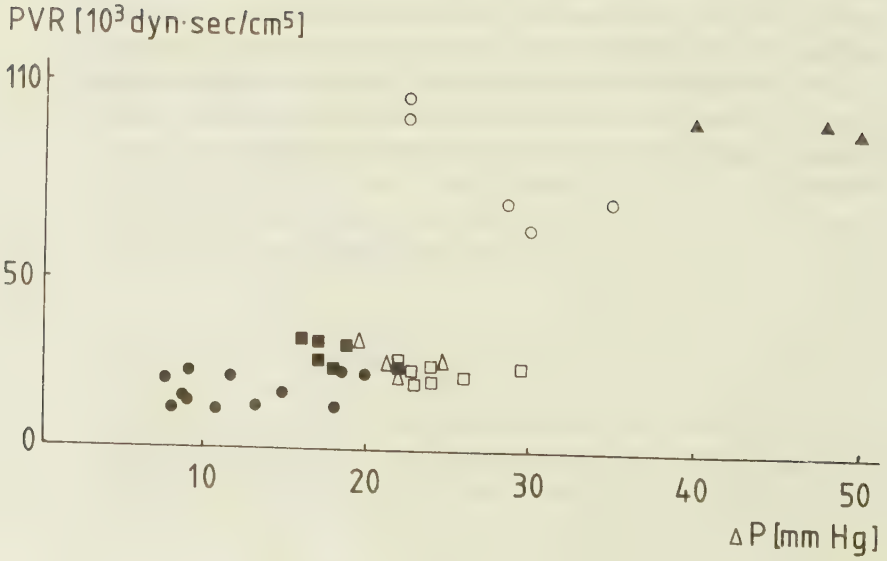
schlechte Allgemeinzustand und die geringe Größe der Crotalariatiere erschwerten die Messungen.

Es werden deshalb nur Parameter ohne Einwirkung eines Medikamentes dargestellt, da nur unter diesen Bedingungen genügend zuverlässige Messungen gemacht werden konnten. Die Abbildungen 29, 30 + 31 geben einen Überblick über die Veränderungen von Pulmonalisdruck und Widerstand im kleinen Kreislauf bei mit Crotalaria spectabilis gefütterten Tieren gegenüber den Kontrollen.

Die Parameter von 3 Kontrolltieren verlaufen weitgehend auf einer Beziehung, ebenso die von 3 Crotalariatieren. Bei 2 Crotalariatieren waren Druck und Widerstand im Pulmonalkreislauf stark erhöht. Es waren dies die Tiere mit dem geringsten Gewicht (180 g, 220 g). Außerdem zeigten diese Tiere die auffälligsten pathologischen Veränderungen. Aus den 3 Abbildungen ist ersichtlich, daß bei allen 5 Crotalariatieren gegenüber den Kontrollen eine deutliche Erhöhung von $\triangle P$ und Widerstand PVR besteht. Außerdem wird eine individuelle Empfindlichkeit der Tiere gegenüber der Intoxikation mit Crotalaria spectabilis deutlich, was einmal an den unterschiedlichen Pulmonalisdrücken und Widerständen ersichtlich ist, sowie aus der Tatsache, daß die ersten Tiere schon zehn Tage nach Aufnahme des Futters verendeten, während andere Tiere außer einer Abmagerung die Intoxikation gut überstanden und nur mäßig starke Veränderungen pathologischer und hämodynamischer Art aufwiesen.


V_{min}[cm³/min]
100
50
0
10
20
30
40
50
ΔP

Ab
2


PVR [10³ dyn·sec/cm⁵]
110
50
0
10
20
30
40
50
ΔP [mm Hg]

Ab
3

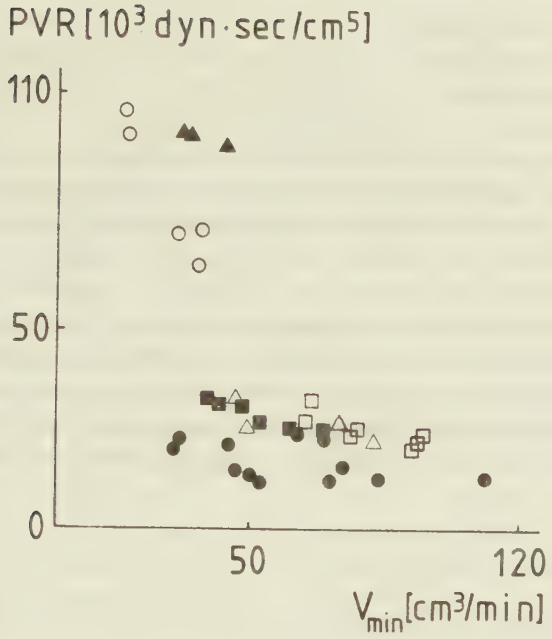


Abb. 31

Abb. 29, 30, 31: Hämodynamik des Lungenkreislaufs der Ratte unter Normalbedingungen und nach chronischer Intoxikation mit Crotalaria-spectabilis
(●) 3 Kontrolltiere = Normalbedingungen
Mit Crotalaria-spectabilis gefütterte Tiere:
(■) C1, (⊘) C2, (◿) C3, (▲) C4, (□) C5.
Bei den Crotalariatieren sind Druck (Δ P) und Widerstand (PVR) deutlich erhöht. Besonders ausgeprägt ist die Erhöhung der beiden Parameter bei C2 (○) und C4 (▲).
Die Kontrolltiere liegen weitgehend auf einer Beziehung, wobei Druck und Widerstand deutlich unter den Werten der Crotalariatiere zurückbleiben.

IV. Methodenkritik

1. Versuchstiere

Es wurden ausschließlich männliche Ratten vom Wistartyp (Stamm Wistar WU Kissleg) verwandt. Geschlechtsspezifische Unterschiede der Hämodynamik im Pulmonalkreislauf wurden dadurch ausgeschaltet (Mc Murtry et al., 1973; Stötzer et al., 1972).

Um die verschiedenen Ausgangsgewichte der Tiere zu berücksichtigen, die sich insbesonders bei den Absolutwerten des Herzminutenvolumens bemerkbar machen können, wurde dieses normiert pro Kilogramm Körpergewicht. Die Angaben zu den Gefäßwiderständen sind entsprechend Angaben pro Kilogramm Körpergewicht.

2. Anatomische und physiologische Gesichtspunkte

Die Versuche wurden am narkotisierten Tier bei offenem Thorax und eröffnetem Herzbeutel durchgeführt. Da jedes Narkoseverfahren und die Eröffnung des Thoraxraumes mit tiefgreifenden Veränderungen der Hämodynamik, insbesondere auch der des Pulmonalkreislaufs verbunden ist (Rushmer et al., 1963; Fishman 1976), sind Rückschlüsse auf die Leistungsfähigkeit der wachen Tiere nur begrenzt möglich. Narkoseverfahren und Operationstechnik sind jedoch bei allen Versuchstieren einheitlich angewandt worden.

Grundsätzlich sind Lungenarterien und Lungenarteriolen von Bau und Funktion her anders geartet als die "Widerstandsgefäße" des arteriellen Systems. Während im arteriellen System der Widerstandscharakter vorherrschend ist, sind die Lungenarteriolen eine Mischung zwischen Widerstands- und Kapazitätsgefäßen (Fishman 1963). Allgemein ist der Gefäßtonus der Pulmonalgefäße geringer als der Tonus der Gefäße im arteriellen System (Grover et al., 1983). Zu dieser bisher unerklärten Tatsache kommt hinzu, daß der muskuläre präkapillare Gefäßabschnitt der Lungenstrombahn, der zur aktiven Änderung des

Gefäßquerschnittes in der Lage ist (v. Hayek 1953), bei der Ratte, aber u. a. auch bei der Katze, beim Schwein, beim Rind und beim Menschen nur schwach ausgebildet ist (Fishman 1963; Takino 1932 - 1933). Die Applikation von Vasodilatatoren, die zu einem großen Abfall des Systemdruckes führen, bewirken deshalb nur geringe Veränderungen des Widerstandes im Pulmonalkreislauf (Knapp and Gureiner 1977; Pace 1978).

Mit einer größeren Änderung des pulmonalen Widerstandes kann deshalb auch nicht unter der Einwirkung der von uns eingesetzten Pharmaka gerechnet werden. Erst bei erhöhtem pulmonalem Widerstand wie wir ihn beim Crotalariamodell (Kay and Heath 1969) oder unter Hypoxie vorfinden (v. Euler and Liljestrand 1946), ist mit einer ausgeprägerten Wirkung der Vasodilatatoren zu rechnen.

3. Bluttransfusion

Bei den Tieren gibt es eine Vielzahl von Blutgruppensystemen. Bei der Ratte wurden bisher 4 verschiedene Blutgruppen mit unterschiedlichen Faktoren gefunden: A(1), B(2), C-D(2), G(1). Vorhandene oder gebildete Antikörper bei der Ratte sind Isohämagglutinine (The Merck Veterinary Manual 1979; Schermer 1958).

Die Blutgruppensysteme der Tiere gehen aber überwiegend nicht auf "präformierte Antikörper" zurück. Sie ähneln somit dem Rh-System des Menschen (Eder 1976; Nolte 1986). Eine Ersttransfusion, die an einem nicht sensibilisierten Empfänger durchgeführt wird, läßt daher keine Überempfindlichkeitsreaktionen erwarten.

Auch "Interspezies-Transfusionen" sind mit Einschränkung möglich. Nolte (1986) berichtet von positiven Erfahrungen bei Transfusionen von Hundeblut auf Katzen.

Bei der Ratte sind Isoreaktionen im allgemeinen nicht feststellbar (Schermer 1958). Auch die Übertragung von Fremdblut, in unseren Versuchen schlachtfrisches heparinisiertes Schweine- bzw. Rinderblut zur kurzfristigen Blutvolumenvariation, gestaltet sich bei der Ratte unproblematisch. Ein infundiertes Fremdblutvolumen von teilweise über 10 ml, während eines Zeitraumes von etwa 90 Minuten, wurde von den Tieren ohne weiteres toleriert. Bei einer kontinuierlichen Infusion konnten wir weder Anzeichen eines Schocks oder andere Unverträglichkeitsreaktionen feststellen, die zu einer Beeinträchtigung der Hämodynamik oder gar zum Tod der Ratte führten. Dies bestätigen auch andere Autoren. Kissling infundierte Ratten in zahlreichen Versuchen und bei vergleichbarem Versuchsaufbau Fremdblut und konnte keinerlei Transfusionszwischenfälle oder Unverträglichkeitsreaktionen feststellen (Kissling 1976; Kissling 1982; Kissling 1980; Kissling et al., 1983).

Vogt (1985) führte vergleichende hämodynamische Messungen bei der Ratte unter der Infusion von frischem Schweineblut und unter der Infusion von frischem Rattenblut durch. Bei ähnlichem Versuchsaufbau wie dem unsrigen, konnte er keine Unterschiede in der Hämodynamik zwischen den mit Schweineblut und den mit Rattenblut infundierten Tieren feststellen.

Ott (1985) ließ nach Blutvolumenvariation bei der Ratte mit Schweineblut histologische Untersuchungen des Myokards und der Niere durchführen, wobei keine Befunde, die auf eine Unverträglichkeitsreaktion hinweisen gefunden wurden. Bei einer zu erwartenden Hämagglutinationsreaktion wäre diese zumindest im Glomerulum der Niere feststellbar.

4. Druckmessung

a) Allgemein

Zur Druckmessung im linken Ventrikel, in der Arteria carotis und der Arteria pulmonalis wurden Druckaufnehmer vom Typ Statham P23 Db benutzt. Um eine möglichst verzögerungsfreie und amplitudengerechte Registrierung eines Drucksignals zu erhalten, soll die Eigenfrequenz des Meßsystems und seiner Zuleitungen möglichst hoch sein (Frank, 1925).

Das verwendete Aufnahmesystem besitzt nach den Untersuchungen von Kissling (1976) eine Eigenfrequenz von etwa 100 Hz, was für Kreislaufmessungen ausreichend ist. Gauer (1972) hält schon eine Frequenz von 30 Hz für ausreichend.

Der Druckaufnehmer arbeitet nach dem Prinzip eines mechanoelektrischen Wandlers. Über eine Veränderung des elastischen Spannungszustandes der Membran kommt es zu einer Widerstandsänderung, die über eine Brückenschaltung nach entsprechender Verstärkung aufgezeichnet werden kann. Da der Druckaufnehmer nur Druckänderungen aufzeichnet, ist es notwendig, einen Referenzdruck zu wählen. Da die Versuche bei eröffnetem Thorax durchgeführt wurden, wurde hier stets der atmosphärische Druck zugrunde gelegt. Er wurde über einen Seitenhahn registriert (Systemdruck, Pulmonalisdruck) bzw. nach Versuchsende durch Herabziehen des Ventrikels über die unverändert liegende Kanüle aufgezeichnet (Ventrikeldruck). Am Ende jeden Versuches erfolgte die Eichung der Druckaufnehmer mit einem Quecksilbermanometer.

b) Anmerkung zur Druckmessung in der Arteria pulmonalis

Die hohe Ausfallsquote der Tiere durch Verbluten nach Punktion der Arteria pulmonalis, zwang uns im Laufe der Versuche zur Änderung der Position der Punktionsnadel. Das Gefäß wurde mit der Katheterspitze nicht mehr gegen den Blutstrom, son-

dern vom Truncus pulmonalis aus in Richtung des Blutstroms punktiert. Dies bewirkte eine wesentlich bessere Fixierung des Katheters aufgrund der am Truncus pulmonalis vorhandenen muskulären Bestandteile und damit eine wesentlich verringerte Anzahl der Ausfälle durch Verbluten. Eine wesentliche Beeinflussung des Druckes durch eine Änderung der Katheterlage ist unter unseren Versuchsbedingungen nicht zu erwarten. Nach Untersuchungen von Hepp et al. (1973) an Hunden, bestand eine Differenz zwischen dem Staudruck und dem Stromabwärtsdruck in der Arteria pulmonalis bei maximaler Stromstärke, gleichzeitiger massiver Infusion und gleichzeitiger postextrasystolischer Potenzierung von maximal 9 mm Hg.

c) Ermittlung von ΔP

Zur Berechnung des Widerstandes im Pulmonalkreislauf ist es notwendig, die Differenz ΔP der Drücke zwischen Anfang (P 1) und Ende der Gefäßstrecke (P 2) zu ermitteln.

Die direkte Messung von P 2 durch Bestimmung des linken Vorhofdruckes ist am dargestellten Modell schwierig. Als P 2 wurde deshalb der über die Diastole planimetrisch gemittelte linksventrikuläre Druck genommen. Dabei wurde angenommen, daß der Druck im linken Vorhof und im linken Ventrikel bei offenen Mitralklappen annähernd gleich groß ist.

5. Schlagvolumenbestimmung

Die Verwendung von elektromagnetischen Flowmetern ermöglicht die Messung der phasischen Stromstärke am uneröffneten Gefäß. Das Gefäß liegt zwischen den Polschuhen eines Magneten. Die strömende Elektrolytflüssigkeit wirkt wie ein bewegter Leiter. In ihr wird eine Spannung induziert, die mittels Elektroden von der Außenseite des Blutgefäßes abgeleitet werden kann. Diese Spannung ist proportional der magnetischen Kraftflußdichte und der über den Gefäßquerschnitt gemittelten Strömungsgeschwindigkeit des Blutes.

Die Methode der elektromagnetischen Stromstärkemessung wurde unabhängig voneinander von Kolin (1936) und Wetterer (1937) angegeben. Als Idee liegt ihr das Faradaysche Gesetz zugrunde. Die Methode hat zahlreiche Vorteile: eine mechanische Größe, die Strömungsgeschwindigkeit, wird direkt in ein elektrisches Signal umgewandelt. Ihre Eichcharakteristik ist linear, die Meßgenauigkeit groß. Strömungsprofil und Temperatur des Blutes stören nicht, ein weiterer Vorteil ist die rückwirkungsfreie Messung.

Die Eichung des Flowmeter erfolgt mit Hilfe einer isolierten Rattenaorta, durch die Kochsalzlösung geschickt wurde, wie im Kapitel Methoden bereits beschrieben. Beim Vergleich von Eichkurven, die mit NaCl Lösung bzw. Blut mit verschiedenen Hämatokritwerten aufgestellt wurden, ergab sich eine lineare Beziehung: mit steigendem Hämatokrit wurde die Empfindlichkeit der elektromagnetischen Stromstärkemessung geringer (Kissling, 1980). Bei unseren Versuchen wurden während der Messungen mehrmals Hämatokritproben entnommen und bei der Berechnung der Herzminutenvolumina berücksichtigt (s. Auswertung).

Vergleichende Bestimmungen des Herzminutenvolumens nach dem Fickschen Prinzip ergaben Abweichungen zur elektromagnetischen Strömungsmessung unter 10 %. Dennoch muß bemerkt werden, daß der an der Ratte benutzte 2 mm Flowmeßkopf einer wahrheitsgetreuen Flowmessung nicht immer gerecht wurde. Dies war teilweise der Fall, weil die Tiere nicht immer gleich groß waren, und deshalb auch die anatomischen Dimensionen unterschiedlich waren, aber auch deshalb, weil präparatorisch bedingte kleinste anatomische Hindernisse die Flowmessung behinderten.

6. Berechnung des Peripheren Widerstandes

Der Gefäßwiderstand im Lungenkreislauf und im Kreislauf überhaupt, wird in der Literatur gängigerweise analog dem Ohmschen Gesetz als Verhältnis zwischen der Differenz des Druck-

abfalles zwischen Anfang und Ende der Gefäßstrecke und dem Herzminutenvolumen angegeben (Harvey und Enson, 1969). Die Bedingungen für die Anwendung des Ohmschen Gesetzes im Kreislaufsystem sind aber strenggenommen nicht restlos gegeben und bedürfen deshalb gewisser Einschränkungen. Physikalisch unzweideutig ist das Ohmsche Gesetz in Anwendung auf ein starres Röhrensystem, das von einer homogenen Flüssigkeit laminar durchströmt wird. Unter diesen Bedingungen ergibt sich im Verhältnis von ΔP zu Q (V-min) eine durch den Koordinatenursprung gehende Gerade. Das Gefäßsystem jedoch besteht aus elastischen "Röhren", das Blut ist eine nicht homogene pseudoplastische Flüssigkeit. Die Blutströmungen gehen zumindest in den Hauptstämmen der großen Gefäße nicht laminar, sondern wirbelartig vor sich (Mc Donald, 1960).

Darüber hinaus ist der Druck in den Gefäßen nicht kontinuierlich, sondern pulsierend. Die Druck-Volumen Beziehung ergibt keine gerade Funktion, sondern eine gebogene, nicht durch den Ursprung gehende Beziehung. Nach dem Gesagten beruht die Berechnung des Ohmschen Widerstandes auf einer starken Vereinfachung der natürlichen Verhältnisse. Trotzdem können aus dem Verhalten des Ohmschen Widerstandes Rückschlüsse auf den Kontraktionszustand der Gefäßmuskulatur gezogen werden (Halmagyi, 1957).

Die Berechnung des peripheren Widerstandes erfordert eine möglichst exakte Messung der in die Ohmsche Gleichung eingehenden Parameter.

Weiterhin ist zu beachten, ob eine Änderung des Widerstandes nicht druckpassiv durch eine Verschiebung des Herzminutenvolumens, einer Änderung der Lungenblutmenge oder durch Rückstau vom linken Ventrikel oder den Pulmonalvenen her, bedingt ist (Fishman, 1963).

Eine passive Beeinflussung des Widerstandes ist auch über eine Änderung des Interalveolardruckes zu erwarten. Dem Tonus der glatten Bronchialmuskulatur, der Sekretion der Bronchial-

drüsen und der Oberflächenspannung der Alveolen kommen dabei Bedeutung zu (Permutt et al., 1961).

Die Abhängigkeit vom Intrathorakaldruck (Fishman, 1963) entfällt bei vorliegenden Versuchen, da sämtliche Versuche bei eröffnetem Thorax durchgeführt wurden. Andererseits müssen alle Versuche unter Berücksichtigung dieser unphysiologischen Bedingungen gesehen werden.

7. Stoffwechsel und Atmung

Bei der Durchführung der Versuche wurden Faktoren wie Körpertemperatur, PH und PCO_2 nicht berücksichtigt. Die Atemfrequenz und Atmungstiefe wurde unter allen Versuchsbedingungen gleich gehalten.

Einflüsse auf die Hämodynamik des Pulmonalkreislaufes durch Temperatureinflüsse (Abkühlung) insbesondere der Temperatur des Perfusates werden beschrieben (Benumof und Wahrenbrock, 1977, Fishman, 1976). Ebenso sollen Blut-PH (Viles and Shepherd, 1968, 1), pCO_2 (Viles and Shepherd, 1968, 2) sowie Atmungseinflüsse die verschiedenen Parameter verändern.

Die Messungen unter Kontrollbedingungen sind Placeboversuche. Da die Versuchsbedingungen nach den Kontrollregistrierungen also unter dem Einfluß der Pharmaka nicht verändert wurden, müssen Veränderungen der Hämodynamik den applizierten Substanzen zugeschrieben werden.

V. Diskussion

1. Messung hämodynamischer Parameter im Pulmonalkreislauf der Ratte

Die Messung hämodynamischer Parameter im Lungenkreislauf, insbesondere des pulmonalen Widerstandes und des pulmonalen Druckes sind in der Pulmologie und Kardiologie von beträchtlicher Bedeutung.

Messungen am Versuchstier sind wichtig, um pathophysiologische Zusammenhänge zu ergründen, und um die Wirkungen von Pharmaka auf den Gefäßmuskel des Lungenkreislaufs feststellen zu können.

Obwohl die Ratte in der Kreislaufforschung als Versuchstier weit verbreitet ist, bereiten Messungen im Pulmonalkreislauf wegen der sehr kleinen Blutgefäße beträchtliche Schwierigkeiten.

Angaben über routinemäßige Messungen von Druck und Widerstand im kleinen Kreislauf der Ratte sind deshalb in der Literatur kaum zu finden.

Angaben über die Druckverhältnisse im kleinen Kreislauf der Ratte werden häufig indirekt über die Messung des rechten Ventrikeldruckes gemacht, da die Punktion des rechten Ventrikels bei offenem Thorax wenig Schwierigkeiten bereitet (Stötzer et al., 1972; Hauge et al., 1968, 1; Ostadal et al., 1981). Ausserdem finden Messungen hämodynamischer Parameter häufig an isolierten Lungenpräparaten statt (Mc Murtry et al., 1976; Berkov, 1974; Hauge, 1968, 2), deren Ergebnisse aber oft stark von denen bei intaktem Kreislauf gemessenen abweichen (Kraupp, 1972).

Direkte Druckmessungen im kleinen Kreislauf der Ratte bei geschlossenem Thorax über eine Katheterisierung der Tiere via Vena jugularis wurden zum ersten Mal von Kydd (1966) vorge-

nommen. Kydds Technik wurde von Hayes und Will (1978) sowie Rabinovitsch et al. (1979) so weiterentwickelt, daß routinemäßige Messungen des Pulmonalisdruckes bei geschlossenem Thorax und am wachen Tier möglich wurden. Bei der Ratte wurden systolische Werte um 30 mm Hg, diastolische um 12 mm Hg und Mitteldrücke um 20 mm Hg gemessen (Hayes and Will, 1978) (Rabinovitch et al., 1979).

Diese Messungen dürften von hoher Aussagekraft bezüglich der Druckverhältnisse im kleinen Kreislauf der Ratte sein.

Gleichzeitige Messungen der pulmonalen Perfusion bzw. des linksventrikulären Druckes an ein und demselben Tier, die zur Berechnung des pulmonalen Widerstandes benötigt werden, waren bei den Messungen von Rabinovitsch et al. (1979) und Hayes und Will (1978) nicht möglich. Unser in dieser Arbeit vorgestelltes Versuchsmodell hat den Nachteil, daß bei geöffnetem Thorax und am narkotisierten Tier gearbeitet werden muß.

Die bei unserer Versuchsanordnung mögliche gleichzeitige Messung von Druck und Stromstärke im großen und kleinen Kreislauf, die eine Berechnung des Gefäßwiderstandes erlauben, sowie die Möglichkeit der Messung bei verschiedenen Blutvolumina, lassen jedoch wesentlich mehr Aussagen über die hämodynamische Wirkung einer Substanz zu, vor allem auch was druckpassive Einflüsse betrifft. Ideal wäre sicherlich eine Verbesserung unserer Technik durch Druckmessungen über einen via Vena jugularis in die Arteria pulmonalis geschobenen Katheters unter Beibehaltung der übrigen Meßanordnung, da die Messung des Pulmonaldruckes über eine Punktion der Arteria pulmonalis wegen derer großer Verletzlichkeit und des nicht immer exakten Sitzes des Druckaufnehmers Schwierigkeiten bereitete.

2. AR-L 115 BS

Die positiv inotrope Wirkung von AR-L 115 BS (Vardax^{R}, Sulfaxol^{R}) ist bekannt und sowohl im Tierversuch (Diederen und Kadatz, 1981) als auch am Menschen nachgewiesen worden (Wollschläger et al., 1981). Neben seiner positiv inotropen Wirkung wurden aber auch vasodilatatorische Eigenschaften festgestellt. Untersuchungen an isolierten Arterien und Venen (Duong et al., 1981), tierexperimentelle Untersuchungen (Dämmgen et al., 1981) sowie klinische Untersuchungen (z. B. Hauf et al., 1981) machen eine direkte gefäßerweiternde Wirkung von AR-L 115 BS wahrscheinlich. Der Mechanismus der relaxierenden Wirkung von AR-L 115 BS ist noch nicht geklärt. Diskutiert wird ein Einfluß von AR-L 115 BS auf die intrazellulären Calciumspeicher in der Weise, daß es dort zu einer Anhäufung von Calciumionen kommt, die dann für eine Muskelkontraktion nicht mehr zur Verfügung stehen (Duong et al., 1981). Hämodynamische Untersuchungen unter AR-L 115 BS an der Ratte, insbesondere Messungen im Pulmonalkreislauf liegen aus veröffentlichten Untersuchungen nicht vor. Die oben zitierten tierexperimentellen Untersuchungen wurden an Hunden, Pavianen, Schweinen und Katzen durchgeführt.

Die von uns durchgeführten Untersuchungen an der Ratte konnten die vasodilatatorischen Eigenschaften von AR-L 115 BS sowohl im großen als auch im kleinen Kreislauf teilweise bestätigen. Eine Dosis von 5 mg/kg bewirkte bei unseren Tieren eine durchschnittliche Senkung des Gefäßwiderstandes im großen Kreislauf um 20 %, aber keine Reduktion des Widerstandes im kleinen Kreislauf. Unter AR-L 115 BS war eher eine Widerstandszunahme zu verzeichnen. Eine druckpassive Zunahme durch ein erniedrigtes Minutenvolumen kommt dabei nicht in Frage, weil bei jeweils konstanten Minutenvolumen unter Kontrollbedingungen sowie unter AR-L 115 BS gemessen wurde. Es muß deshalb bei der niedrigen Dosis eine gewisse vasokonstriktorsche Wirkung des AR-L 115 BS angenommen werden. Bei der hohen Dosis (10 mg/kg) dagegen konnte die erwartete vasodilatatorische Wirkung auch im kleinen Kreislauf deutlich ge-

macht werden. Bei allen 4 Tieren sanken Druck und Widerstand deutlich ab und zwar im großen um 30 % und im kleinen Kreislauf um etwa 10 %. Trotz Senkung von Druck und Widerstand im großen Kreislauf war die Herzfrequenz unter AR-L 115 BS nahezu unverändert. Bei der niedrigen Dosis war sogar eine leichte Frequenzsenkung um 10 % zu verzeichnen.

Diederen und Kadatz (1981) fanden bei narkotisierten Hunden bei geschlossenem Thorax bei Dosierungen zwischen 0.03 und 10 mg/kg praktisch keine Beeinflussung des arteriellen Drukkes und eine leichte Absenkung des Pulmonalisdruckes, ohne aber Angaben zum Herzminutenvolumen zu machen. Untersuchungen an Pavianen und Zwergschweinen der selben Autoren unter den gleichen Bedingungen und Dosierungen ergaben ähnliche Ergebnisse.

Bei allen Tierarten wirkte AR-L 115 BS dosisabhängig positiv chronotrop; bei einer Dosis von 10 mg/kg wurde von Kadatz und Diederen eine Frequenzsteigerung um 70 % beobachtet.

Dämmgen et al. (1981) konnten an narkotisierten Hunden eine Senkung des peripheren Widerstandes zwischen 10 und 32 % bei Dosierungen zwischen 0.5 und 5 mg/kg feststellen. Die Frequenz stieg dosisabhängig bis zu 10 % des Ausgangswertes. An der Katze konnten die Autoren die am Hund nur indirekt wahrscheinlich gemachte Wirkung auf den Gefäßmuskel durch Messungen an der Vena femoralis bei konstant gehaltenem "Flow" bei Dosen zwischen 0.5 und 2 mg/kg beweisen. Die spärlichen Erkenntnisse aus Tierversuchen über die gefäßerweiternde Wirkung von AR-L 115 BS, insbesondere im kleinen Kreislauf, werden durch Ergebnisse am Menschen deutlich erhellt, wohl auch durch die dort leichter durchführbaren Messungen bedingt.

Die Untersuchungen am Menschen kamen zu dem Ergebnis, daß unter AR-L 115 BS neben einer Kontraktilitätssteigerung des Herzens eine Senkung des peripheren Widerstandes und eine Senkung des Pulmonalwiderstandes bei geringer Veränderung des Herzzeitvolumens und der Herzfrequenz erfolgt. Dabei fällt der Widerstand im großen Kreislauf weniger stark ab als der

pulmonalarterioläre Widerstand (Maurer et al., 1983). Weikl et al., (1981) fanden bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit unter AR-L 115 BS (0.75 mg/kg) um 12 % erhöhte Herzminutenvolumina und um 17 % erniedrigte Pulmonalisdrücke. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Nebel et al. (1981). Beide Autoren führten aber keine Berechnungen des pulmonalen Widerstandes durch. Eine nicht druckpassive Vasodilatation im kleinen Kreislauf ist aber wahrscheinlich, da trotz gestiegenem Herzminutenvolumen eine Drucksenkung im kleinen Kreislauf erfolgte.

Hauf et al., (1981) untersuchten die Wirkung an 10 Patienten mit Stauungsherzinsuffizienz und infundierten AR-L 115 BS in steigenden Dosen von 1.8 - 3.6 mg/kg/min. Dabei erfolgte eine Senkung des mittleren Pulmonalisdruckes um 30 %, des Kleinkreislaufwiderstandes um 40 % und des peripheren Widerstandes um 20 %. Der Ausgangsdruck im Pulmonalkreislauf betrug 20 $\pm$ 8 mm Hg. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Drexler et al., (1981); Maurer et al., (1983) und Mendiola Garcia et al., (1983) bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Thorman et al., (1981) bestätigten auch die orale Wirksamkeit von AR-L 115 BS und stellten signifikante Senkungen des pulmonalen Mitteldruckes unter AR-L 115 BS fest, bei leicht gestiegenem Herzindex und nur unbedeutender Absenkung des arteriellen Blutdruckes. Sämtliche Autoren bestätigen außerdem die nur geringe chronotrope Wirkung von AR-L 115 BS trotz Blutdrucksenkungen im arteriellen und venösen System.

Obwohl aus den Ergebnissen am Menschen eigentlich in jedem Falle Drucksenkungen im kleinen Kreislauf bzw. auch Senkungen des Kleinkreislaufwiderstandes nachgewiesen wurden, muß betont werden, daß es sich bei allen Patienten nicht um solche handelt, die unter pathologisch erhöhtem Pulmonalisdruck bzw. einem Cor Pulmonale leiden. Die Ergebnisse am Menschen sowie unsere eigenen Ergebnisse an der Ratte lassen weiterführende Untersuchungen mit AR-L 115 BS bei der pulmonalen Hypertonie sinnvoll erscheinen. Zum ersten wegen seiner auch im Pulmonalkreislauf nachgewiesenen vasodilatatorischen Fähigkeiten, nicht zuletzt aber auch wegen der positiv inotro-

pen Wirkung der Substanz. Nach Heinrich und Diewitz (1972) hat nämlich bei der Therapie des Cor pulmonale neben einer Drucksenkung im kleinen Kreislauf auch eine zusätzliche kardiale Unterstützung zu erfolgen, wozu Herzglykoside nach neueren Erkenntnissen wegen ihrer Nebenwirkungen nicht mehr in Frage kommen (Rüegger und Medici, 1983; Kraupp, 1983; American Thoracic Society, 1969). Durch eine Vereinigung beider Eigenschaften, Vasodilatation und positiv inotrope Wirkung käme AR-L 115 BS deshalb als Monotherapeutikum in Frage.

3. Urapidil

Die Anwendung von Urapidil, einem "alpha-Sympatholytikum", dessen antihypertensive Wirkung hauptsächlich auf einer zentralen $alpha_2$-Adrenozeptoren stimulierenden und einer geringen peripher $alpha_1$-Adrenozeptoren blockierenden Eigenschaft beruht (Schoetensack et al., 1977), als Vasodilatator auch des kleinen Kreislaufs, wirft die Frage nach dem Vorhandensein bzw. der Bedeutung sympathischer Nervenendigungen im Pulmonalkreislauf auf. Es ist heute allgemein anerkannt, daß das pulmonale Gefäßbett mit sympathischen Nervenendigungen gut ausgestattet ist (Hebb 1969). Es sind sowohl alpha- als auch beta-Rezeptoren vorhanden, wobei die beta-Rezeptoren in der Minderzahl sind (Porcelli and Bergowsky, 1973; Bergowsky, 1980). Es wurde auch nachgewiesen, daß durch Stimulation der sympathischen Nervenbahnen eine Beeinflussung des Widerstandes in Richtung einer Gefäßerweiterung bzw. Vasokonstriktion möglich ist (Szidon and Fishman, 1969).

Unterschiedliche Auffassungen gibt es bei der Frage, inwieweit alpha- und beta-Rezeptoren bei der Aufrechterhaltung der Homöostase und Hämodynamik des Lungenkreislaufs von Bedeutung sind, insbesondere beim Basismechanismus der hypoxämischen pulmonalen Vasokonstriktion.

Grover et al. (1983) billigen dem Einfluß des sympathischen Nervensystems nur eine untergeordnete Rolle zu. Dabei führen sie ins Feld, daß weder anatomische (Reeves and Leathers,

1964) noch chemische Sympathektomie (Hales and Westphal, 1979) oder alpha-blockierende Substanzen des adrenergen Systems (Silove and Grover, 1968; Malik and Kidd, 1973) eine hypoxische Vasokonstriktion verhindern. Den überzeugendsten Beweis gegen einen Einfluß des Sympathikus sieht Grover in der Tatsache, daß eine hypoxämische pulmonale Vasokonstriktion auch am isolierten, künstlich perfundierten Lungenpräparat vorkommt (Hauge, 1968, 1 und 2) (Mc Murtry et al., 1978).

Bergowsky dagegen sieht in den alpha- und beta-Rezeptoren der Lungenstrombahn wichtige Mediatoren bei der Entstehung des alveolovaskulären "Reflexes". In Versuchen an isolierten Lungenpräparaten wies er im Gegensatz zu anderen Autoren (s. o.) nach, daß unter alpha-Blockade die hypoxische Vasokonstriktion deutlich abgeschwächt ist, bzw. durch beta-Stimulation verstärkt wird und die Vorgänge an das Vorhandensein von Katecholaminen gebunden sind (Bergowsky, 1980).

Die mit Urapidil durchgeführten Untersuchungen sowohl an Tieren (Schoetensack et al., 1977) als auch am Menschen (Ponzenzel, 1982) bestätigen eine spezies- und dosisabhängige Senkung des Blutdrucks und des peripheren Widerstandes im großen Kreislauf. 2.5 mg/kg i. v. Urapidil minderten den Blutdruck an Ratten um 25 mm Hg. Für einen analogen Effekt benötigte der Hund knapp 5 mg/kg, die Katze 0.25 mg/kg. Die Wirkung von Urapidil an der narkotisierten Katze entspricht quantitativ und qualitativ derjenigen am Menschen, weil für analoge Blutdrucksenkungen ähnlich hohe Dosen benötigt werden und sowohl bei der Katze als auch beim Menschen der periphere Strömungswiderstand herabgesetzt wird (Schoetensack et al., 1977). Die von uns an nur 3 Ratten, allerdings unter anderen Versuchsbedingungen festgestellten Drucksenkungen im großen Kreislauf, waren bei allerdings höheren Dosen ähnlich ausgeprägt. Außerdem konnten wir auch eine eindeutig nicht druckpassiv bedingte Senkung des peripheren Widerstandes nachweisen.

Von Bedeutung ist ein weiterer Befund von Schoetensack et al., (1977), daß Urapidil per os verabreicht selbst in Dosen bis 80 mg/kg nur den Blutdruck hypertoner nicht aber normotoner

Ratten senkte. Dies wäre für die Therapie der pulmonalen Hypertonie insofern günstig, da bei deren Behandlung mit Vasodilatatoren neben der erwünschten Drucksenkung im kleinen Kreislauf oft auch starke Drucksenkungen im großen Kreislauf auftreten, was den Einsatz dieser Pharmaka für diesen Indikationsbereich oft begrenzt oder gar ausschließt (Kraupp, 1972). Die blutdrucksenkende und widerstandssenkende Wirkung von Urapidil geht ohne eine kompensatorische Tachykardie, einer häufigen Nebenwirkung peripherer Vasodilatatoren, vonstatten (Rosenthal, 1982). Diskutiert wird eine präsynaptische alpha-2-Rezeptoren stimulierende Wirkung des Urapidil und dadurch eine Hemmung der Freisetzung von Noradrenalin aus dem Vesikel (Schoetensack et al., 1977). Die Herzfrequenz war bei unseren Versuchen im Mittel um mehr als 20 % erniedrigt, bei den Tierversuchen von Schoetensack et al. (1977) blieb die Herzfrequenz entweder gleich (wache Tiere) oder war ebenfalls gesenkt (narkotisierte Tiere).

Unsere speziell auf die Untersuchung des Pulmonalkreislaufes ausgerichteten Versuche ergaben deutliche Abnahmen des pulmonalvaskulären Druckes und Widerstandes bei allen Tieren nur unter der hohen Dosis von 7 mg/kg Urapidil i. v.. Unter der niedrigen Dosis von 2.5 mg/kg traf dies nur für einzelne Tiere zu, und war gleichzeitig abhängig davon, ob bei konstantem V-min oder konstantem $\triangle P$ Berechnungen angestellt wurden, so daß von einer eindeutigen Wirkung sowohl bei konstantem V-min als auch konstantem $\triangle P$ nur bei der hohen Dosis gesprochen werden kann. Schoetensack et al., (1977) fanden beim Hund bei Dosen zwischen 0.5 und 5 mg/kg praktisch keine Senkungen des Pulmonalarteriendruckes, allerdings machten sie keine Angaben zum pulmonalen Gefäßwiderstand und zum Herzzeitvolumen. Weitergehende Untersuchungen am Versuchstier konnten aus der Literatur nicht gefunden werden.

Die Angaben über die pulmonalvaskuläre Wirksamkeit von Urapidil beim Menschen sind ebenfalls spärlich und sind immer Nebenbefunde aus Anwendungsgebieten und Krankheitsbildern, denen keine pulmonale Hypertension zugrunde lag. Schmucker et al., (1981) fanden beim Menschen unter 30 - 150 mg/Stunde Ura-

pidil i. v. signifikante Abnahmen des pulmonalen Widerstandes bei gleichbleibendem Pulmonalisdruck. Das letztere wird auf das gleichzeitig gestiegene Herzminutenvolumen zurückgeführt.

Junger et al., (1981) fanden am Menschen unter Urapidil Abnahmen des Pulmonalgefäßwiderstandes um 57 % bei Abnahmen des Gesamtkreislaufwiderstandes um 50 %. Der mittlere Pulmonalarteriendruck erfuhr eine Senkung von 31 auf 19 mm Hg bei gleichzeitig leicht angestiegenem Herzindex. Beide Untersuchungen lassen erkennen, daß Urapidil offensichtlich in der Lage ist, eine nicht druckpassiv bedingte Senkung des pulmonalen Widerstandes herbeizuführen. Einen Hinweis darauf geben auch unsere eigenen Untersuchungen an der Ratte. Aufgrund dieser Tatsache aber auch aufgrund seines übrigen Wirkungsprofils, - nicht tachykarde Wirkung, bei oraler Verabreichung nur bei Hypertonie wirksam - wären weitergehende Untersuchungen eigentlich empfehlenswert.

4. Nitrendipin

Calciumantagonisten wurden ursprünglich wegen ihrer relaxierenden Wirkung auf die glatte Muskulatur, besonders bei der vasospastischen Variante der Angina pectoris eingesetzt (Beythien, 1982). Außerdem hat sich gezeigt, daß sie auch bei der arteriellen Hypertonie durch Herabsetzung des peripheren Widerstandes einen günstigen Einfluß haben (Klein et al., 1982; Jansen et al., 1983). Durch Hemmung des Calciumeinstromes in die Zelle und der intrazellulären Freisetzung von Calciumionen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum beeinflussen Calciumantagonisten die elektromechanische Kopplung durch eine Hemmung der Ca^{++} aktivierbaren Myofibrillen ATP-ase (Fleckenstein, 1981). Calciumionen sind bei der Umsetzung eines alveolären hypoxischen Reizes in eine pulmonale Vasokonstriktion fundamentaler Bestandteil und ein vermehrter Calciumeinstrom in die Zelle erforderlich (Bohr, 1977; Mc Murtry et al., 1976). In Versuchen an isolierten Lungenpräparaten (Mc Murtry et al., 1976) sowie am intakten Lungenkreislauf (Dickstein et al., 1984) wurde eine Hemmung des alveolovaskulären "Reflexes" durch Calciumantagonisten nachgewiesen.

Auch die Ausbildung einer pulmonalen Hypertonie in großen Höhen wurde durch Calciumantagonisten verhindert (Ostadal et al., 1981). Es wird die Vermutung aufgestellt, daß der hypoxische Reiz destabilisierend auf das Zellmembranpotential wirkt und den Calciumeinstrom in die Zelle fördert und Calciumantagonisten dieser Destabilisierung entgegenwirken (Mc Murtry et al., 1976; Bohr, 1977; Fishman, 1976). Gleichzeitig bietet diese Theorie eine Erklärung dafür, daß auch zahlreiche andere Substanzen eine hypoxische pulmonale Vasokonstriktion verhindern (z. B. alpha-Blocker, Antihistaminika, Magnesiumionen), indem diese neben ihren bekannten pharmakologischen Effekten auch eine membranstabilisierende Wirkung entfalten und ebenfalls einen Calciumeinstrom verhindern können (Massingham, 1973; Cropp, 1968; Hauge, 1968, 1).

Calciumantagonisten wurden inzwischen verschiedentlich sowohl tierexperimentell (Stanbrock et al., 1984; Dickstein et al., 1984), als auch am Menschen (Gassner et al., 1982; Melot et al., 1984) bei der pulmonalen Hypertonie eingesetzt. Nifedipin, mit dem in unseren Versuchen applizierten Nitrendipin chemisch und von seiner pharmakologischen Wirkung her eng verwandt, war Gegenstand zahlreicher klinischer und experimenteller Studien. Nitrendipin soll neben einem gegenüber dem Nifedipin ausgeprägtem vasodilatatierenden Effekt auch eine längere Wirkungsdauer haben und wurde bisher nur tierexperimentell untersucht (Kazda et al., 1983, 2). Neben seiner Eigenschaft den Gefäßwiderstand im großen Kreislauf zu senken (Stoepel et al., 1981; Knorr und Stoepel, 1981) konnte auch eine entsprechende Wirkung im Pulmonalkreislauf der Katze nachgewiesen werden (Nandiwada et al., 1980). Nandiwada et al. betonen, daß die Wirkung im Pulmonalkreislauf abhängig ist vom Grad der Tonisierung der Pulmonalgefäße. Bei einem normalen Tonus der Pulmonalgefäße wurden geringe, nach künstlicher Erhöhung des Gefäßwiderstandes durch Prostaglandin $F_{2\alpha}$ jedoch dosisabhängig (10 - 100 µg/Tier) eine bis zu 40 %ige Senkung des pulmonalen Widerstandes, bei konstant gehaltenem Pulmonalisflow festgestellt.

Eine Dauerinfusion von 0.02 mg/kg/Min Nitrendipin (Dosis entsprechend den Empfehlungen des Herstellers) ergab bei unseren Versuchen bei der normotonen Ratte nicht die erhoffte Senkung von Druck und Widerstand im kleinen Kreislauf. Lediglich bei einem Tier waren beide Parameter deutlich gesenkt. Bei den übrigen Tieren trat ein gegenteiliger Effekt, nämlich eine Zunahme von Widerstand und Druck im Durchschnitt aller Tiere über 10 %, ein. Eine ähnlich hohe Widerstandszunahme fanden Coe et al., (1984) unter Nifedipin bei Lämmern. Widerstand und Druck im kleinen Kreislauf der wachen Tiere waren nach einer Bolusinjektion um 15 bzw. 16 % erhöht, der Widerstand im großen Kreislauf um 30 % gesenkt. An denselben Tieren konnte Nifedipin außerdem eine hypoxämische pulmonale Vasokonstriktion nicht verhindern.

Eine deutliche Druck- und Widerstandssenkung um durchschnittlich mehr als 20 % erfolgte auch bei unseren Tieren im großen Kreislauf. Andere Autoren betonen, daß unter Nitrendipin-Dosen die normalerweise deutliche Abnahme des Blutdrucks bei hypertensiven Tieren bewirken, am normotensiven Tier keine oder sehr viel schwächere Auswirkungen hat (Kazda et al., 1983, 2) (Knorr und Stoepel, 1981). Aufgrund unserer Ergebnisse muß zumindest bei der Ratte von einer hochempfindlichen Reaktion des Gefäßmuskels im großen Kreislauf auf Nitrendipin gesprochen werden, da die Dosis vergleichsweise auch ziemlich niedrig ist.

Kazda et al. (1983, 2) fanden bei hypertensiven Versuchstieren außerdem eine reflektorische Tachykardie, als Antwort auf die Abnahme des systemischen Blutdrucks unter Nitrendipin. Eine reflektorische Tachykardie konnten wir bei unseren Versuchen nicht feststellen. Die Herzfrequenz war bei unseren Versuchen unter Nitrendipin im Durchschnitt um mehr als 10 % gesenkt.

Im Gegensatz zu der nicht Widerstands- und drucksenkenden Wirkung des Nitrendipin bei Beatmung der Tiere mit Luft, war unter Sauerstoffmangelbeatmung also nach künstlicher Druck- und Widerstandserhöhung im Pulmonalkreislauf eine vasodilatatie-

rende Wirkung erkennbar, wenn auch nur bei einem Tier deutlich ausgeprägt. Die Abbildungen Nr. 22, 23 und 24 machen deutlich, daß unter Nitrendipin ein Absinken von Druck und Widerstand im Pulmonalkreislauf erfolgt, jedoch keine vollständige Aufhebung der hypoxämischen Vasokonstriktion erfolgt.

Die Wirkung von Calciumantagonisten bei der Pulmonalen Hypertonie des Menschen wird sowohl positiv (Gassner et al., 1983) (Camerini et al., 1980) als auch sehr negativ (Melot et al., 1984) beurteilt.

Allgemein wird eine Senkung der Nachlast des rechten Herzens durch Calciumantagonisten bestätigt. Melot et al., (1984) berichten von einer deletären Wirkung des Nifedipin bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie aufgrund einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. Sie konnten zeigen, daß durch die Ausschaltung des hypoxischen Regulationsmechanismus in der Lunge durch Vasodilatation die oft schon bestehende Hypoxämie noch verschlimmert wird, indem plötzlich wieder Gebiete der Lunge mit niedrigem alveolären Sauerstoffpartialdruck, die vorher durch die hypoxische Vasokonstriktion umgangen wurden, wieder durchblutet werden und dadurch eine signifikant schlechtere Arterialisierung des venösen Blutes erfolgt. Einen weiteren kritischen Punkt in der Therapie der pulmonalen Hypertonie mit Vasodilatatoren sieht Melot in einer möglicherweise übermäßigen Gefäßerweiterung im Systemkreislauf und einer dadurch möglichen Unterversorgung des hypertrophierten rechten Ventrikels über die Coronarien.

Grundsätzlich gelten diese möglichen nachteiligen Wirkungen für die Therapie mit sämtlichen Vasodilatoren (Kraupp, 1972; Oakley, 1985). Chronische Verabreichung von Vasodilatatoren bei der Pulmonalen Hypertonie wird deshalb nur dann empfohlen, wenn im Akutversuch ein günstiges hämodynamisches Ergebnis ohne eine Verschlechterung der arteriellen Sauerstoffspannung zu bemerken ist (Gassner et al., 1983).

Zusammenfassend kann für alle drei von uns untersuchten Substanzen festgestellt werden, daß sie in der Lage sind, den pulmonalen Widerstand bei der Ratte zu senken. Wir konnten zeigen, daß dies nicht druckpassiv, sondern durch indirekte Einwirkung der Substanzen auf den Gefäßmuskel der Lungenstrombahn geschieht. Allerdings erfolgte eine Senkung des Widerstandes nur unter sehr hohen Dosen (AR-L 115 BS, Urapidil), bzw. bei erhöhtem pulmonalen Widerstand (Nitrendipin).

Eine gleichzeitige starke Drucksenkung im großen Kreislauf mußte in allen Fällen in Kauf genommen werden. Auf deren negative Folgen für den Gesamtkreislauf wurde hingewiesen. Empfehlungen hinsichtlich eines therapeutischen Einsatzes können nicht gemacht werden. Es bedarf weiterer Untersuchungen an einem Versuchstiermodell dem eine pulmonale Hypertonie zugrunde liegt. Dabei müßte sich zeigen, ob auch niedrige (therapeutische) Dosen in der Lage sind, eine Absenkung des pulmonalen Widerstandes herbeizuführen, ohne eine gleichzeitig wesentliche Drucksenkung im großen Kreislauf.

5. Hypoxiemodell (Pathophysiologische Modelle)

1946 zeigten von Euler und Liljestrand, daß im akuten Hypoxieversuch bei der Katze der Pulmonalisdruck ansteigt. Die alveoläre Hypoxie führt dabei zu einer Zunahme des Widerstandes in den Lungenarteriolen. Die Entdeckung dieses sogenannten alveolovaskulären "Reflexes" führte zu der Erkenntnis, daß nicht nur anatomische, sondern auch funktionelle Faktoren an der Entstehung der pulmonalen Hypertonie beteiligt sind (Euler und Liljestrand, 1946). Der Euler-Liljestrand Mechanismus ist inzwischen verschiedentlich bei Tieren (Dickstein et al., 1984; Peak et al., 1981) und auch beim Menschen (Naeije et al., 1982) bestätigt worden. Bei der Ratte wurden Untersuchungen hauptsächlich an der isolierten, künstlich perfusionierten und beatmeten Lunge durchgeführt (Hauge, 1968 1+2; Berkov, 1974; Mc Murtry et al., 1976).

Die Absicht unserer Versuche war, auch an der intakten Ratte eine pulmonale Vasokonstrikton herbeizuführen und ihre pharmakologische Beeinflußbarkeit zu untersuchen.

Nach Kraupp (1972) ergaben Untersuchungen am Ganztier mit intaktem Kreislauf deutliche Wirkungsunterschiede in der pharmakodynamischen Beeinflussung der hämodynamischen Parameter des großen und kleinen Kreislaufs, gegenüber Untersuchungen an isolierten Kreislaufmodellen.

In Vorversuchen ermittelten wir eine Sauerstoffkonzentration in der Inspirationsluft von 12.5 Vol.%, bei der im akuten Versuch eine pulmonale Vasokonstriktion zu erreichen war, und der Tod des Versuchstiers im laufenden Versuch nicht befürchtet werden mußte. Fishman (1961) hält allgemein Sauerstoffkonzentrationen unter 12 Vol.% für erforderlich, um eine pulmonale Vasokonstriktion herbeizuführen.

Im Gegensatz zu den Versuchen an isolierten, künstlich perfusionierten und beatmeten Rattenlungenpräparaten, wo bei ähnlichen Sauerstoffkonzentrationen im allgemeinen eine deutlich ausgeprägte pulmonale Vasokonstriktion erfolgte, (Hauge 1968 1+2; Mc Murtry et al., 1973) war der Erfolg bei der intakten Ratte unbefriedigend. Bei Sauerstoffmangelbeatmung mit 12.5 Vol.% war nur bei vier von acht Tieren eine pulmonale Vasokonstriktion und ein erhöhter pulmonaler Widerstand feststellbar.

Nach Fishman (1976) kommen als Gründe für eine mangelnde oder ausbleibende hypoxische Vasokonstriktion vor allem Einflüsse des Versuchsaufbaues, das Narkoseverfahren, eine Abkühlung des Präparates sowie Elektrolytverschiebungen und Störungen des Säure-Basengleichgewichtes in Frage.

Außerdem reagiert die Ratte im Vergleich zu anderen Tierarten wie etwa dem Schwein (Dickstein et al., 1984; Mc Murtry et al., 1973) oder dem Rind (Grover et al., 1963; Silove et al., 1968) weniger ausgeprägt auf einen akuten hypoxischen Reiz (Fishman 1980).

Im Gegensatz zu der Wirkung auf den Pulmonalkreislauf machte sich die Sauerstoffmangelbeatmung auf den Systemkreislauf in allen Versuchen mit einer deutlichen Absenkung des Systemdruckes bemerkbar. Dieser unerwünschte, jedoch zu erwartende Effekt (Fishman 1980), wirkte sich insgesamt destabilisierend auf die übrigen Kreislauffunktionen aus, und führte zu einer zusätzlichen Belastung des Systems.

Aufgrund unserer Ergebnisse, insbesondere der unter Sauerstoffmangel nicht beliebig reproduzierbaren pulmonalen Vasokonstriktion, sowie der unter Sauerstoffmangel insgesamt instabilen Kreislauffunktion, erscheint das Modell der Sauerstoffmangelbeatmung der intakten Ratte als ungeeignet, als Grundlage eventuell weiterführender pharmakologischer Untersuchungen zu dienen.

6. Crotalariamodell

Die toxikologischen Auswirkungen des in Crotalaria spectabilis enthaltenen Alkaloids Monokrotalin sind speziesabhängig unterschiedlich, aber im allgemeinen werden Beeinträchtigungen der Leber, pulmonale Läsionen oder beides beobachtet. Zahlreiche Arbeitsgruppen haben sich seit der erstmaligen Beschreibung der pulmonalen Gefäßveränderungen durch das Pyrrolizidinalkaloid Monokrotalin durch Lalich und Merkow (1961) ausführlich mit den pathologischen Auswirkungen auf die Lunge beschäftigt (z. B. Kay et al., 1969; Stötzer et al., 1972; Raczniak et al., 1979; Fishman 1974).

In der Lunge treten vaskuläre Läsionen mit Schwellungen der Kapillarendothelien, Hyperplasie und Hypertrophie der Media der Pulmonalarterie, Läsionen der Gefäßmedia, Muskularisierung von sonst muskellosen Gefäßen, sowie Thrombenbildung in den Vordergrund (Meyrick et al., 1980; Stötzer et al., 1972). Diese pathologischen Veränderungen führen letztendlich zu einem erhöhten pulmonalen Druck und Widerstand und im Endstadium zu einem Rechtsherzversagen. Pathologisch anatomisch vergleichend erscheint die Crotalariaintoxikation der Ratte als

nützliches Modell für die pulmonale Hypertonie des Menschen (Hilliker et al., 1982). Viele der Veränderungen die nach Monocrotalinintoxikation bei der Ratte auftreten, finden sich auch bei der chronischen pulmonalen Hypertonie des Menschen, unabhängig von ihrer Ätiologie (Heath et al., 1959; Turner and Lalich, 1965; Behrenbeck, 1984).

Wie aus den entsprechenden Grafiken im Ergebnisteil ersichtlich ist, ergaben die von uns an Crotalariaratten durchgeführten hämodynamischen Messungen gegenüber den Kontrollen individuell verschiedene, jedoch deutlich erhöhte druckpassiv bedingte Änderungen der Druck- und Widerstandswerte im Pulmonalkreislauf. Außerdem konnten wir eine ausgeprägte Hypertrophie des rechten Ventrikels nachweisen. Das mit 0.1 % Crotalariasamen angereicherte Futter führte jedoch zu hohen Verlusten durch vorzeitigen Tod. Viele Tiere waren wegen ihres geringen Körpergewichts und eines oft sehr labilen Kreislaufs für unsere Versuchsanordnung nicht geeignet und schieden während des Versuches aus. Einige Tiere zeigen sich von der Intoxikation weniger beeindruckt und unterschieden sich gegenüber den Kontrolltieren nur durch ein geringeres Körpergewicht. Dies könnte neben einer individuellen Empfänglichkeit durch unterschiedlich hohe Futteraufnahmen und dadurch unterschiedlich starke Intoxikation mit Crotalaria spectabilis bedingt sein.

Alternativ zur diätetischen Erzeugung der pulmonalen Hypertonie werden neuerdings einmalige subcutane Injektionen der Monosubstanz Monokrotalin zur Erzeugung einer artifiziellen pulmonalen Hypertonie mit Erfolg vorgenommen. Damit ist es möglich, jedem Tier exakt dieselbe Menge des Gifts zu verabreichen. Eine einmalige Injektion von 105 mg/kg Monokrotalin erwies sich bei der Ratte als ausreichend, um nach 14 Tagen eine deutlich ausgeprägte pulmonale Hypertonie bei sehr geringer Mortalität hervorzurufen (Hilliker et al., 1982). Andere Autoren kamen bei nochmals reduzierten Dosen von 60 mg/kg (Ghodsi and Will, 1981), bzw. 40 mg/kg (Stanbrook et al., 1984) nach 3 Wochen zu einem deutlich ausgeprägten Krankheitsbild.

Bei der Injektionsmethode erwiesen sich auch deutlich über 200 g schwere Tiere als empfänglich gegenüber der Intoxikation. Aufgrund eigener Erfahrungen waren wir zu der Auffassung gelangt, daß bei der Ingestionsmethode nur sehr junge, um 150 g schwere Tiere zuverlässig auf die Intoxikation mit einer pulmonalen Hypertonie reagierten. Um einheitliche Bedingungen hinsichtlich der Dosierung zu gewährleisten und um einen unnötigen Verlust an Versuchstieren zu vermeiden, ist es empfehlenswert, zukünftige Versuche mit Crotalaria-spectabilis an Ratten durch die Injektionsmethode zu verbessern.

Aus dem Schrifttum liegen bisher keine Untersuchungen über die akute pharmakologische Beeinflussung der durch Monokrotalin induzierten pulmonalen Hypertonie vor.

Stanbrook et al., (1984) verhinderten die Ausbildung einer pulmonalen Hypertonie bei der Ratte nach 40 mg/kg Monokrotalin s.c. durch prophylaktische Verabreichung des Calciumantagonisten Verapamil über das Trinkwasser.

Die von uns am normotonen Kreislauf getesteten Pharmaka AR-L 115 BS, Urapidil und Nitrendipin sollten aufgrund ihrer dort teilweise nachgewiesenen Wirksamkeit am verbesserten Crotalariamodell (Injektion von Monokrotalin) unter den Bedingungen einer pulmonalen Hypertonie auf ihre vasodilatatorische und widerstandssenkende Potenz überprüft werden.

VI. Zusammenfassung

In Untersuchungen an narkotisierten Ratten im akuten Versuch wurde untersucht, ob der pulmonale Gefäßwiderstand durch die Pharmaka AR-L 115 BS, Urapidil und Nitrendipin gesenkt werden kann. Durch gleichzeitige Druckmessungen im großen Kreislauf wurden auch dort Widerstandsänderungen miterfaßt.

In zwei pathophysiologischen Modellen a) Sauerstoffmangelbeatmung der Tiere mit 12.5 % Sauerstoff b) chronische Intoxikation der Tiere mit Crotalaria spectabilis über das Futter, wurde außerdem versucht, den pulmonalen Widerstand im Lungenkreislauf der Ratte künstlich zu erhöhen.

Es wurde ein neues Verfahren entwickelt, bei dem bei geöffnetem Thorax Druck, Druckgefälle und Stromstärke im Pulmonalkreislauf der Ratte gleichzeitig bestimmt werden und daraus der Gefäßwiderstand als Ohmscher Widerstand berechnet werden konnte. Durch eine zusätzliche Variierung des zirkulierenden Blutvolumens konnten die Parameter für jedes Einzeltier bei verschiedenen Minutenvolumen bestimmt werden.

Um direkte pharmakologische Wirkungen am Gefäßmuskel von druckpassiv bedingten Änderungen des Widerstandes abzugrenzen, wurden Widerstandsänderungen bzw. Druckänderungen im Pulmonal- bzw. Systemkreislauf bei einem definierten Druckgefälle bzw. Herzminutenvolumen vor und nach Applikation eines Pharmakons verglichen.

Bei den Pharmaka AR-L 115 BS und Urapidil erfolgte nur unter den hohen Dosen von 10 mg/kg i. v. bzw. 7 mg/kg i. v. eine Absenkung des Widerstandes im Pulmonalkreislauf. Der Widerstand fiel unter AR-L 115 BS im Mittel um etwa 10 % und unter Urapidil um etwa 25 % gegenüber den Kontrollbedingungen.

Unter den niedrigeren Dosen von 5 mg/kg AR-L 115 BS bzw. 2.5 mg Urapidil erfolgte keine Senkung des Pulmonalwiderstandes.

Unter 0.02 mg/kg/min Nitrendipin i. v. erfolgte ebenfalls keine Senkung des Pulmonalwiderstandes. Der Widerstand war im Gegenteil unter Nitrendipin erhöht.

Erst nach künstlicher Erhöhung des pulmonalen Widerstandes durch Sauerstoffmangelbeatmung war der pulmonale Widerstand unter Nitrendipin leicht gesenkt.

Der Widerstand im großen Kreislauf fiel unter allen Pharmaka und bei allen Dosierungen und dabei jeweils deutlich stärker als im Pulmonalkreislauf.

Pathophysiologische Modelle

a) Sauerstoffmangelbeatmung: Der Pulmonalkreislauf der Ratte reagiert auf akuten Sauerstoffmangel nur bedingt mit einer Vasokonstriktion. Bei lediglich 4 von 8 Tieren, die mit 12.5 % Sauerstoff sauerstoffmangelbeatmet wurden, war der Pulmonalwiderstand unter Sauerstoffmangel erhöht.

b) Crotalariamodell: Die chronische Verabreichung von Crotalaria spectabilis (Samen) an Ratten über das Futter führt zu einer individuell unterschiedlichen, aber insgesamt deutlichen Erhöhung des pulmonalen Widerstandes gegenüber Kontrollratten. Das für weiterführende Untersuchungen gut geeignete Modell sollte aber wegen der bei der Ingestionsmethode unterschiedlich starken und langen Intoxikation der Versuchstiere durch die von anderen Autoren empfohlene einmalige Injektion von Monokrotalin (in Crotalaria spectabilis enthalten) verbessert werden.

Summary

Acute experimental investigations were carried out in anaestetized rats to find out whether the pulmonary vascular resistance could be reduced by the drugs AR-L 115 BS, urapidil and nitrendipine.

By simultaneously measuring the pressure in the systemic circulation, the alterations in systemic resistance could also be recorded. Furthermore, an attempt was made to increase the pulmonary resistance in the pulmonary circulation by experimental manipulation, in two pathophysiological models:
a) oxygen-deficient ventilation of animals with 12.5 % oxygen.
b) chronic intoxication of animals with Crotalaria spectabilis, added to food.

The measurements were based on a new method, which involved the simultaneous measurement of pressure, pressure gradient and flow in the pulmonary circulation of the rat, with open thorax. The vascular resistance was calculated as ohmic resistance. Also, by varying the volume of the circulating blood, the parameter for each animal could be determined at various cardiac output. In order to differentiate between the changes in resistance due to pharmacological interventions and those arising passively by changes in cardiac output, the alterations in resistance and pressure were compared at defined pressure gradients and cardiac output before and after application of each drug.

A reduction in pulmonary resistance occured only with high concentrations of the drugs AR-L 115 BS and urapidil (10 mg/kg i. v. and 7 mg/kg i. v. respectively). On average, the resistance fell by about 10 % after application of AR-L 115 BS and by about 25 % with urapidil, compared to control conditions.

Low doses of AR-L 115 BS (5 mg/kg) and urapidil (2.5 mg/kg) did not cause a decrease in pulmonary resistance, neither did

0.02 mg/kg/min nitrendipine i. v.. Rather, the latter led to an increase in resistance. The pulmonary resistance with nitrendipine was slightly depressed only after artificially increasing the pulmonary resistance by means of oxygen-deficient-ventilation. The reduction in resistance after application of the 3 drugs at the various doses was more marked in systemic circulation than in pulmonary circulation.

Pathophysiological models

a) Oxygen-deficient ventilation

Only 4 out of 8 animals under 12.5 % O_2-ventilation reacted with increased pulmonary resistance.

b) Crotalaria model

The chronic ingestion of Crotalaria spectabilis over food led to individually different but general increase in pulmonary resistance when compared to control rats. Since this ingestion method leads to different degress of intoxication, the injection of monocrotaline (contained in Crotalaria spectabilis) as has been recommended by other authors, is an improvement for future investigations, using this otherwise suitable experimental model.

Literaturverzeichnis

Abraham, A. S., J. M. Kay, R. B. Cole and A. Pincock
Hemodynamic and pathological study of the effect of chronic hypoxia and subsequent recovery of the heart and pulmonary vasculature of the rat.
Cardiovasc. Res. 5: 95 - 102 (1971)

Adams R., Rogers E. F.
The structure of monocrotaline, the alkaloid in Crotalaria spectabilis and Crotalaria retusa.
J. Am. chem. Soc. 61: 2815 - 2819 (1939)

American Thoracic Society
Cor pulmonale. A statement of the committee on therapy.
Am. Rev. Resp. Dis. 99: 136 - 138 (1969)

Aviado, A. S., M. D. B. Daly, C. Y. Lee, C. F. Schmidt
Contribution of the bronchial circulation to the venous admixture in pulmonary venous blood.
J. Physiol. (Lond.) 115: 410 (1961)

Behrenbeck, D. W.
Das chronische Cor pulmonale
In: Handbuch der inneren Medizin. Band IX, Herz und Kreislauf, Teil 4, Herzinsuffizienz: 361 - 395 Hrsg. G. Riecker. Springer Verlag. Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo (1984)

Bechthold, H., W. Kasper, T. Pop
Hämodynamische Wirkung von Captoril bei Patienten mit präkapillarer pulmonaler Hypertonie.
Herz/Kreisl. 16: 502 - 508 (1984)

Benumof, I. L. and E. A. Wahrenbrock
Dependency of hypoxic pulmonary vasoconstriction on temperature.
J. Appl. Physiol 42: 56 - 58 (1977)

Bergowsky, E. H.
Humoral control of the pulmonary circulation.
Ann. Rev. Physiol. 42: 221 - 233 (1980)

Berkov, S.
Hypoxic pulmonary vasoconstriction in the rat.
The necessary role of angiotensin II.
Circulation Research 35: 256 - 261 (1974)

Beythien, R. D.
Die Behandlung der koronaren Herzkrankheit mit Diltiazem und Nifedipin.
Herz/Kreisl. 14: 509 - 511 (1982)

Bohr, D. F.
The pulmonary hypoxic response.
Chest 71, Suppl.: 244 - 246 (1977)

Camerini, E., E. Alberti, S. Klugmann, A. Salvi
Primary pulmonary hypertension: effects of nifedipine.
Br. Heart. J. 44: 352 (1980)

Coe, J., D. Loundes, P. M. Olley and F. Coceani
Nifedipin elevates pulmonary arteriolar resistance and depresses left ventricular function in unsedated newborn lambs.
Circulation 70, Suppl. II: 427 (Abstract) (1984)

Cropp, G. J. A.
Reduction of hypoxic pulmonary vasoconstriction by magnesium chloride.
J. Appl. Physiol. 24: 755 - 760 (1968)

Dämmgen, J., R. Kadatz, W. Diederen
Die Wirkung von AR-L 115 BS auf den myokardialen Sauerstoffverbrauch, die Pumpfunktion des Herzens, den arteriolären Widerstand und die vaskuläre Kapazität.
Arzneim.-Forsch./Drug. Res. 31: 151 - 154 (1981)

Dawson, C. A.
Role of pulmonary vasomotion in physiology of the lung.
Physiol. Rev. 64: 544 - 616 (1984)

Dexter, L., J. W. Dow, F. W. Haynes, J. L. Whittenberger, B. G. Ferres, W. T. Dale, H. K. Hellems
Studies of the pulmonary circulation in the man at rest. Normal variations and the interrelations between increased pulmonary blood flow, elevated pulmonary arterial pressure and high pulmonary capillary pressures.
J. Clin. Invest. 29: 602 - 605 (1950)

Dickstein, P. J., O. Trindade, R. N. Goldberg and E. Bancalari
The effect of calcium antagonists on hypoxic pulmonary hypertension in the piglet.
Pediatr. Res. 18: 1262 - 1265 (1984)

Diederen, W., R. Kadatz
Die Wirkung von AR-L 115 BS einem neuen Kardiotonikum, auf die Kontraktilität des Herzens, die Herzfrequenz und den Blutdruck von narkotisierten und wachen Versuchstieren.
Arznei.-Forsch./Drug Res. 31: 146 - 150 (1981)

Drexler, H., H. Wollschläger, H. Löllgen, H. Just
Untersuchung der akuten Wirkung von AR-L 115 BS einem neuen positiv inotropen Wirkstoff, bei Patienten mit Herzinsuffizienz durch Belastung.
Arzneim. Forsch./Drug Res. 31: 259 - 262 (1981)

Duong, N., H. Rüdel und R. Voss
Wirkungen von AR-L 115 BS auf den Tonus von isolierter Arterien- und Venenmuskulatur.
Arzneim.-Forsch./Drug. Res. 31: 197 - 199 (1981)

Eder, H.
Blut, Lymphe und andere Körperflüssigkeiten.
In: A. Scheunert, A. Trautmann
Lehrbuch der Veterinärphysiologie, S. 455 - 458
6. Aufl., Berlin-Hamburg. Parey Verlag (1976)

von Euler, U. S. and G. Liljestrand
Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat.
Acta Physiol. Scand. 12: 301 - 320 (1946)

Fishman, A. P.
Respiratory gases in the regulation of the pulmonary circulation.
Physiol. Rev. 41: 214 (1961)

Fishman, A. P.
Dynamics of the pulmonary circulation
In: Hamilton W. F., Dow, P., editors
Handbook of Physiology, Section 2; Circulation Vol. 2: 1667 - 1742 Washington D. C.
American Physiological Society (1963)

Fishman, A. P.
Dietary pulmonary hypertension
Circ. Res. 35: 657 - 660 (1974)

Fishman, A. P.
Hypoxia on the pulmonary circulation: How and where it acts.
Circ. Res. 38: 221 - 231 (1976)

Fishman, A. P.
Vasomotor regulation of the pulmonary circulation
Ann. Rev. Physiol. 42: 211 - 220 (1980)

Fishman, A. P., G. G. Pietra
Primary pulmonary hypertension
Ann. Rev. Med. 31: 421 - 431 (1980)

Fishman, A. P.
Unexplained pulmonary hypertension
Circulation 65: 651 - 653 (1982)

Fleckenstein, A.
Pharmacologie and electrophysiologie of calcium antagonists. In: Calcium antagonists in cardiovascular therapy: Experience with verapamil, S. 10 - 29
Zanchetti, A. and Krikler, D. M. (Editors)
Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton (1981)

Frank, O.
Zur Theorie der elektrischen Transmission
Z. Biol. 83: 575 - 585 (1925)

Gassner, A., M. Pichler, L. Friedrich, J. Sykora, H. Tizek, K. Lenz
Einfluß von Nifedipin auf die Hämodynamik bei präkapillarer pulmonaler Hypertonie in Ruhe und unter Belastung.
Dtsch. med. Wschr. 108: 1790 - 1794 (1983)

Gauer, O. H.
Kreislauf des Blutes
In: Physiologie des Menschen; Band 3, Herz und Kreislauf. Hrsg. von Gauer, Kramer, Jung, S. 81 - 325
Urban und Schwarzenberg Verlag München-Berlin (1972)

Ghodsi, F., J. A. Will
Changes in pulmonary structure and function induced by monocrotaline intoxication.
Am. J. Physiol. 240, H 149 - 155 (1981)

Grover, R. F., W. Wagner, J. F. Mc Murtry, J. T. Reeves
Pulmonary Circulation
In: Handbook of Physiology
Section 2: The Cardiovascular System, Vol. III,
Part 1: 103 - 136
Ed.: J. T. Shepherd, F. M. Abbound, S. R. Geiger.
American Physiological Society, Bethesda, Maryland
(1983)

Grover, R. F., J. T. Reeves, D. H. Will and S. G. Blount
Pulmonary vasoconstriction in steers at high altitude.
J. Appl. Physiol. 18: 567 - 574 (1963)

Hales, C. A., D. M. Westphal
Pulmonary hypoxic vasoconstriction: not affected by chemical sympathectomy.
J. Appl. Physiol. 46: 529 - 533 (1979)

Halmagyi, D. F. J.
Die klinische Physiologie des kleinen Kreislaufs.
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena (1957)

Harvey, R. M., Y. Enson
Pulmonary vascular resistance
Adv. Intern. Med. 15: 73 - 93 (1969)

Hauf, G. F., P. Bubenheimer, H. Rosskamm
The acute effect of a new positive inotropic agent (AR-L 115 BS) on cardiac hemodynamics and contractility in patients with severe chronic congestive heart failure.
Arzneim.-Forsch./Drug Res. 31: 253 - 256 (1981)

Hauge, A.
Role of histamine in hypoxic pulmonary hypertension in the rat. Blockade or potentiation of endogenous aminines, kinines and ATP.
Circ. Res. 22: 371 - 383 (1968) (1)

Hauge, A.
Conditions governing the pressor response to ventilation hypoxia in isolated perfused rat lungs.
Acta Physiol. Scand. 72: 33 - 44 (1968) (2)

Hayes, B. E. and J. A. Will
Pulmonary artery catheterization in the rat.
Am. J. Physiol. 253: H. 452 - 454 (1978)

Hayek, H. von
Die menschliche Lunge
1. Aufl. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1953)

Heath, D., E. H. Wood, J. Du Shane, J. W. Edwards
The structure of the pulmonary strunk at different ages and in cases of pulmonary hypertension and pulmonary stenosis.
J. Pathol. Bacteriol. 77: 443 - 448 (1959)

Hellige, G., Baller, D., Ensink, F. B: M., Zipfel, J., Wolpers, H. G., Bretschneider, H. J.
Die Wirkung von AR-L 115 BS auf Hämodynamik, Sauerstoffverbrauch des Myokards und Pumpfunktion des Herzens.
Arzneim. Forsch./Drug. Res. 31: 155 - 156 (1981)

Hebb, C.
Motor innervation of the pulmonary blood vessels in mammals. In: The pulmonary circulation and interstitial space, ed. by A. P. Fishman and H. H. Hecht: 195 - 222, Chicago Il.: Univ. of Chicago Press (1969)

Heinrich, D., M. Diewitz
Pulmonale Hypertonie: Begriffsbestimmung, Ätiologie, Pathophysiologie und klinisches Bild.
Med. Welt 23: 45 - 49 (1972)

Hepp, A., G. Gradistanac, G. Kissling and R. Jacob
Influence of catheter position and blood pressure values in the pulmonary artery of the dog.
Basic Res. Cardiol. 68: 470 - 479 (1973)

Herget, J., F. Palacek
Experimental chronic pulmonary hypertension.
Int. Rev. Exp. Pathol. 18: 347 - 406 (1978)

Hilliker, K. S., T. G. Bell, R. A. Roth
Pneumotoxity and thrombozytopenia after single injection of monocrotaline.
Am. J. Physiol. 242: H 573 - 579 (1982)

Jansen, W., A. Osterpey, U. Schell, V. Hombach, M. Fuchs, M. Tauchert, H. H. Hilger
Hämodynamik und Belastbarkeit von Koronarpatienten unter akuter und chronischer Behandlung mit Nifedipin.
Herz/Kreisl. 15: 159 - 169 (1983)

Junger, H., K. V. Deyk und M. Kopp
Hämodynamik unter antihypertensiver Therapie mit Urapidil und Nitroprussid-Natrium. In: Urapidil, Darstellung einer neuen antihypertensiven Substanz. S. 139 - 147. W. Kaufmann, E. G. Bruckschen (Hrsg.) Excerpta Medica, Amsterdam-Genf-Princeton-Tokio (1982)

Kaufmann, W., E. G. Bruckschen Hrsg.
Urapidil, Darstellung einer neuen antihypertensiven Substanz. Vorträge und Diskussionen.
Excerpta Medica, Amsterdam-Genf-Princeton-Tokio (1982)

Kay, J., P. Smith, D. Heath
Electron microscopy of Crotalaria pulmonary hypertension
Thorax 24: 511 - 526 (1969)

Kay, J., D. Heath
Crotalaria spectabilis: Pulmonary hypertension plant.
Springfield, C. C. Thomas: 1 - 136 (1969)

Kazda, S., A. Knorr, R. Towart
Common properties and differences between various calcium antagonists. In: Progress in Pharmacologie 5, 2: 83 - 116. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York 1983 (1)

Kazda, S., B. Garthoff, A. Knorr
Nitrendipine and other calcium antagonists in hypertension.
Fed. Proc. 42: 196 - 200 (1983), (2)

Keller, C. A., J. W. Shephard jr., D. S. Chun, G. F. Dolan, P. Vasquez and V. D. Minh
Effects of hydralazine on hemodynamics, ventilation and gas exchange in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension.
Am. Rev. Respir. Dis. 130: 606 - 611 (1984)

Kentera, D., Susic, D., Zdradovic, M.
Effects of Verapamil and Aspirin on experimental chronic hypoxic pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy in rats.
Respiration 37: 192 - 196 (1979)

Kissling, G.
Dynamik und Leistungsfähigkeit des linken Ventrikels im akuten und chronischen Versuch.
Habilitationsschrift, Tübingen (1976)

Kissling, G.
Oxygen consumption and subtrate, uptake of the hypertrophied rat heart in situ.
Basic Res. Cardiol. 75: 185 - 192 (1980)

Kissling, G.
Alterations in cardiac oxygen consumption under chronic pressure overload. Significance of the isoenzyme pattern of myosine.
Basic Res. Cardiol. 77: 255 - 269 (1982)

Kissling, G., L. Malloy, H. Rupp
Energetics of the rat heart in chronic pressure overload. In: Cardiac adaptation to hemodynamic overload, training and stress, S. 167 - 173
Edited by R. Jacob, R. W. Gülch, G. Kissling
Steinkopf Verlag Darmstadt (1983)

Klein, W., E. Mlekusch, M. Harringer
Kalziumantagonisten zur Behandlung der chronischen arteriellen Hypertonie.
Herz/Kreisl. 14: 247 - 250 (1982)

Klemm, K.
Struktur-Wirkungs-Beziehungen N^1-substituierter N^4-Arylpiperazine und physikalisch-chemische Eigenschaften von Urapidil.
In: Urapidil, Darstellung einer neuen antihypertensiven Substanz, S 26 - 33. Hrsg. W. Kaufmann, E. G. Bruckschen Excerpta Medica, Amsterdam-Genf-Princeton-Tokio (1982)

Knapp, E., E. Gureiner
Reduction of pulmonary hypertension by nitroprusside.
Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 15: 75 - 80 (1977)

Knorr, A., K. Stoepel
Effect of a new calcium antagonist, Nitrendipine, on blood pressure and heart rate of concious, unrestrained dogs.
Arzneim.-Fosch./Drug. Res. 31: 2062 - 2064 (1981)

Kolin, A.
An electromagnetic flowmeter. Principles of the method and its application to blood flow measurements.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 35: 53 (1936)

Kraupp, O.
Pharmakodynamische Beeinflussung der Rhythmik, Dynamik und Durchblutung des Herzens, S. 224 - 225.
In: W. Forth, D. Henschler, W. Rummel (Hrsg.)
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
Mannheim-Wien Zürich: Bibliographisches Institut (1983)
2. überarbeitete und erweiterte Auflage

Kraupp, O.
Pharmakologische Aspekte im Rahmen der pulmonalen Hypertonie.
Med. Welt 23: 1006 - 1011 (1972)

Kutter, E., V. Austel
Anwendung der Mengenlehre auf die Arzneimittelstoffentwicklung. Entwicklung eines neuen Kardiotonikums, AR-L 115 BS.
Arzneim.-Forsch./Drug. Res. 31: 135 - 141 (1981)

Kydd, G. H.
Pressure in the pulmonary circulation of the rat.
(Abstract) Physiologist 9: 224 (1966)

Lalich, J. J., L. Merkow
Pulmonary arteriitis produced in rats by feeding Crotalaria spectabilis.
Lab. Invest. 10: 744 - 750 (1961)

Lupi-Herrera, E., J. Sandoval, M. Seoane, D. Bialostotzky
The role of Hydralazine therapy for pulmonary arterial hypertension of unknown cause.
Circulation 65: 645 - 650 (1982)

Malik, A. B., B. S. Kidd
Adrenergic blockade and the pulmonary vascular response to hypoxia.
Respir. Physiol. 19: 96 - 106 (1973)

Massingham, R.
A study of compounds which inhibit vascular smooth muscle contraction.
Eur. J. Pharmacol. 22: 75 - 82 (1973)

Matthys, H., N. Konietzko, H. Schlehe und K. H. Rühle
Pulmonale Hypertonie
Klin. Wschr. 51: 985 - 993 (1973)

Maurer, E., W. Klein, D. Brandt
Wirkung von Sulmazol auf die linksventrikuläre Funktion bei kongestiver Kardiomyopathie.
Arzneim.-Forsch./Drug. Res. 33: 760 - 763 (1983)

Mc Donald, D. A.
Blood flow in arteries.
London: Arnold (1960)

Mc Goon, M., J. B. Seward, R. E. Vlietstra, M. H. Choo, T. P. Mayer, G. S. Reeder
Hemodynamic response to intravenous hydralazine in patients with pulmonary hypertension.
Br. Heart. J. 50: 579 - 585 (1983)

Mc Murtry, I. F., Ch. Frith, D. H. Will
Cardiopulmonary responses of male and female swine to simulated high altitude.
J. Appl. Physiol. 35: 459 - 462 (1973)

Mc Murtry, I. F., A. B. Davidson, J. T. Reeves and R. F. Grover
Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by calcium antagonists in isolated rat lungs.
Circ. Res. 38: 99 - 194 (1976)

Mc Murtry, I. F., K. G. Morris, M. D. Petrun
Blunted hypoxic vasoconstriction in lungs from short-term high altitude rats.
Am. J. Physiol. 238: H 849 - 857 (1978)

Melot, C., R. Hallemans, R. Naeije, P. Mols, P. Lejeune
Deleterious effect of Nifedipine on pulmonary gas exchange in chronic obstructive pulmonary disease.
Am. Rev. Respir. Dis. 130: 612 - 616 (1984)

Mendiola-Garcia, A., I. L. Fernandez-Fernandez, A. Tello-Arias, B. Camacho-Rivera
Hemodynamic activity of different doses of Sulmazol by infusion.
Arzneim.-Forsch./Drug. Res. 33: 1594 - 1598 (1983)

The Merck Veterinary Manual
Blood groups and blood transfusion, S. 42 - 49
Ed. H. Siegmund
Merck & Co., Inc. Rahway, N. J., USA (1979)

Meyrick, B., W. Gamble, L. Reid
Development of crotalaria pulmonary hypertension: hemodynamic and structural study.
Am. J. Physiol. 239: H 692 - 702 (1980)

Moret, P. R., F. Duchosal
Effects du propanolol sur l'hypertension pulmonaire, l'hypertrophie ventriculaire droite et les altérations métaboliques myocardique dues a l'hypoxémie aigue de haute altitude.
Schweiz. Med. Wochenschr. 106: 1564 - 1566 (1977)

Mutschler, E.
Arzneimittelwirkungen
3. Aufl., S. 298 ff.
Wissenschaftl. Verlagsges., Stuttgart (1975)

Naeije, R., C. Melot, P. Mols, R. Hallemann
Effects of vasodilators on hypoxic pulmonary vasoconstriction in normal man.
Chest 82: 404 - 410 (1982)

Nandiwada, P., P. J. Kadowitz, A. L. Hymas
Pulmonary vasodilation actions of two new calcium antagonists in the cat. Abstract.
Clin. Res. 28: 894 A (1980)

Neal, J. J., W. Halpern, T. J. Reevens
Velocity and acceleration of pressure change in heart and arteries.
J. Appl. Physiol. 15: 747 - 749 (1960)

Nebel, W., G. Sabin, G. Surawitzki
Beeinflussung hämodynamischer Parameter nach parenteraler Gabe von AR-L 115 BS bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt.
Arzneim.-Forsch./Drug Research 31: 251 - 253 (1981)

Niehues, B., C. F. Römer, R. Thoma, D. W. Behrenbeck, H. H. Hilger
Nitroglycerin bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung.
Dtsch. med. Wschr. 104: 691 - 695 (1979)

Nolte, I.
Indikation, Technik und Risiken der Blutübertragung bei Hund und Katze.
Prakt.-Tierarzt 67: 133 - 136 (1986)

Oakley, C. M.
Management of primary pulmonary hypertension.
Br. Heart J. 53: 1 - 4 (1985)

Ostadal, B., J. Ressl, D. Urbanova, J. Procházka, V. Pelouch, J. Widimsky
Effect of Verapamil on pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy induced in rats by intermittent high altitude hypoxia.
Respiration 42: 221 - 227 (1981)

Ott, B.
Einfluß von Wassertemperatur und ß-Rezeptorenblockade auf Blutdruck und Herzfunktion schwimmtrainierter, spontan-hypertensiver Ratten.
Dissertation, Tübingen (1985)

Oufednik, A., Z. Susa
Prognose von Patienten mit pulmonaler Hypertension bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen. In: Daum, S. (Hrsg.): Präkapillare pulmonale Hypertonie. S.: 157. Dustri; München-Deisenhofen (1978)

Pace, J. B.
Pulmonary vascular response to sodium nitroprusside in anaesthetized dogs.
Anesth. Analg. 57: 551 - 557 (1978)

Packer, M., B. Greenberg, B. Massie, H. Dash
Deleterious effect of hydralazine in patients with pulmonary hypertension.
N. Engl. J. Med. 306: 1326 - 1329 (1983)

Peak, M. D., A. L. Harabin, N. J. Brennan and J. T. Sylvester
Steady-state vascular responses to graded hypoxia in isolated lungs of five species.
J. Appl. Physiol. 51: 1214 - 1219 (1981)

Permutt, S., J. B. L. Howell, D. F. Proctor and R. L. Riley
Effect of lung inflation on static pressure-volume characteristics of pulmonary vessels.
J. Appl. Physiol. 16: 64 (1961)

Ponzenzel, H.
Hämodynamische und telemetrische Untersuchungen unter Urapidil. In: Urapidil, Darstellung einer neuen antihypertensiven Substanz W. Kaufmann, E. G. Bruckschen Hrsg. S. 89 - 99
Excerpta Medica Amsterdam-Genf-Princeton-Tokio (1982)

Porcelli, R. J., E. H. Bergowsky
Adrenergic receptors in pulmonary vasocostrictor responses to gaseous and humoral agents.
J. Appl. Physiol. 34: 483 - 488

Rabinovitsch, B., W. Gamble, A. S. Nadas, O. S. Miettinen and L. Reid
Rat pulmonary circulation after chronic hypoxia, hemodynamic and structural features.
Am. J. Physiol. 236: H 818 - 827 (1979)

Raczniak, T. J., R. C. Shumaker, J. R. Allen, J. A. Will and J. J. Lalich
Pathophysiology of dehydromonocrotaline induced pulmonary fibrosis in the beagle.
Respiration 37: 252 - 260 (1979)

Reeves, J. T., J. E. Leathers
Hypoxic pulmonary hypertension of the calf with denervation of the lungs.
J. Appl. Physiol. 19: 976 - 980 (1964)

Reeves, J. T.
Vasodilator therapy for pulmonary hypertension (Letter)
N. Engl. J. Med. 302: 1260 - 1261 (1980)

Rich, S., J. Martinez, W. Lam, K. M. Rosen, P. S. Levy
Reassessment of the effects of vasodilator drugs in primary pulmonary hypertension: Guidelines for determing a pulmonary vasodilator response.
Am. Heart J. 105: 119 - 127 (1983)

Rosenthal, J.
Nebenwirkungen von Antihypertonika
In: Urapidil, Darstellung einer neuen antihypertensiven Substanz, S. 269 - 279
Hrsg. W. Kaufmann und E. G. Bruckschen. Excerpta Medica Amsterdam-Genf-Princeton-Tokio (1982)

Rubin, L. J., R. H. Peter
Hemodynamics at rest and during exercise after oral hydralazine in patients with Cor pulmonale.
Am. J. Cardiol. 47: 116 (1981)

Rüegger, M., T. C. Medici
Neue Therapien für das Cor pulmonale?
Dtsch. med. Wschr. 108: 1886 - 1887 (1983)

Rushmer, R. F., R. F. Van Citters, D. L. Franklin
Some axioms, popular notions and misconceptions regarding cardiovascular control.
Circ. Res. 27: 118 - 141 (1963)

Schermer, S.
Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere, S. 59, 2. Aufl.
Johann Ambrosius Barth Verlag Leipzig (1958)

Schmucker, P., N. Franke, K. v. Ackern, K. Peter und E. Kreutzer
Therapie des Low-Output Syndroms mit Urapidil und Dobutamin. In: Urapidil, Darstellung einer neuen anti-hypertensiven Substanz. S. 119 - 125. Hrsg. W. Kaufmann, E. G. Bruckschen Excerpta Medica Amsterdam-Genf-Princeton-Tokio (1982)

Schoetensack, W., P. Bichler, E. C. Dittmann, V. Steinijans
Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Antihypertensivums Urapidil auf den Kreislauf und die Kreislaufregulation.
Arzneim.-Forsch./Drug. Res. 27: 1908 - 1919 (1977)

Silove, E. D., R. F. Grover
Effects of alpha adrenergic blockade and tissue catecholamine depletion on pulmonary vascular response to hypoxia.
J. Clin. Invest. 47: 274 - 285 (1968)

Silove, E. D., T. Inoue and R. F. Grover
Comparison of hypoxia, PH and sympathomimetic drugs on bovine pulmonary vasculature.
J. Appl. Physiol. 24: 355 - 365 (1968)

Stanbrook, H. S., K. G. Morris, J. M. Dauber
Verapamil reduces monocrotaline induced hypertension in the rat. Abstract.
Circulation 70, Suppl II: 33 (1984)

Stoepel, K., A. Heise, S. Kazda
Pharmacological studies of the antihypertensive effect of Nitrendipine.
Arzneim.-Forsch./Drug. Res. 31: 2056 - 2061 (1981)

Stötzer, H., M. Herbst, R. Reichl, U. Köllmer
Zur Pathogenese der experimentellen pulmonalen Hypertonie. Modellversuche mit Crotalaria spectabilis an Ratten.
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 356: 331 - 342 (1972)

Szidon, J. P., A. P. Fishman
Autonomic control of the pulmonary circulation.
In: Pulmonary Circulation and Interstitial Space, S. 239 - 264, ed. A. P. Fishman and H. Hecht.
Chicago, University of Chicago Press (1969)

Takino, M.
Vergleichende Studien über die histologische Struktur der Arteriae und Venae pulmonales, die Blutgefäßnerven der Lunge und die Nerven der Bronchien bei verschiedenen Tierarten, besonders über die Beziehung der Blutgefäßnerven zu den glatten Muskeln der Blutgefäße. III. Mitteilung.
Acta Schol. Med. Univ. Kioto 15: 321 (1932 - 1933)

Thorman, J., W. Krämer, M. Schlepper
Ein neues nicht glykosidähnliches nicht adrenerges Kardiotonikum, AR-L 115 BS. Nachweis der hämodynamischen Wirksamkeit nach i. v. und oraler Gabe.
Arzneim.-Forsch./Drug. Res. 31: 273 - 278 (1981)

Tumer, J. H. and J. J. Lalich
Experimental cor pulmonale in the rat.
Arch. Pathol. 79: 409 - 418 (1965)

Viles, P. H. and J. T. Shepherd
Relationship between ph, PO_2 und PCO_2 on the pulmonary vascular bed of the cat.
Am. J. Physiol. 215: 1170 - 1176 (1968), 1

Viles, P. H. and J. T. Shepherd
Evidence for a dilator action of carbon dioxide on the pulmonary vessels of the cat.
Circ. Res. 22: 325 - 332 (1968), 2

Vogt, M.
Persönliche Mitteilung. Physiologisches Institut II, Tübingen (1985)

Weikl, A., S. Kohlschütter, O. E. Durst, E. Lang
Hämodynamische Wirkung einer Einzeldosis von AR-L 115 BS bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.
Arzneim. Forsch./Drug. Res. 31: 244 - 248 (1981)

Wetterer, E.
Eine neue Methode zur Registrierung der Blutströmungsgeschwindigkeit am uneröffneten Gefäß.
Z. Biol. 98: 26 - 36 (1937)

Wettengel, R., H. Fabel, W. Hartmann, G. Hempelmann
Zentrale Hämodynamik und Gasaustausch unter Ergometerbelastung bei Kranken mit obstruktiver Bronchitis.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 77: 1087 - 1090 (1971)

Wollschläger, H., H. Drexler, H. Löllgen, H. Just
Die hämodynamische Wirkung von AR-L 115 BS mit einem neuen positiv inotropen Wirkstoff, bei Patienten mit links-ventrikulärer Insuffizienz.
Arzneim. Forsch.,/Drug. Res. 31: 248 - 250 (1981)

Wood, P.
Pulmonary hypertension with special reference to vasoconstrictive factor.
Br. Heart J. 20: 557 - 561 (1958)

Ich danke Herrn Prof. Dr. R. Jacob für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes als Doktorand an seinem Lehrstuhl. Besonders herzlichen Dank schulde ich Herrn Prof. Dr. G. Kissling, der mich während meiner Tätigkeit am Institut betreute. Ohne seine gerne gewährte Unterstützung in Rat und Tat wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Herrn Prof. Dr. G. Wittke, Berlin, danke ich herzlich für seine Bereitschaft die Arbeit mitzubetreuen.

Vielen Dank sage ich auch Herrn Ercegovac für seine wertvolle Hilfe bei den Experimenten und Frl. Geckle für ihre Unterstützung beim Anfertigen der graphischen Darstellungen.

Lebenslauf

Am 16. Januar 1954 wurde ich, Christian Ludwig Brändle, als zweites Kind des Schmiedemeisters Karl Brändle und seiner Frau Johanna, geb. Hess, in Auingen geboren.

Von 1960-64 besuchte ich die Volksschule in Auingen und von 1964-73 das Gymnasium in Münsingen, wo ich am 20. Juni 1973 die Reifeprüfung bestand.

Von November 1973 bis Februar 1975 leistete ich in der Anstalt Stetten i. R. meinen Zivildienst ab.

Von April 1975 bis Mai 1977 studierte ich Agrarwissenschaften an der Technischen Universität München und der Universität Stuttgart-Hohenheim.

Im Mai 1977 begann ich an der Freien Universität Berlin mit dem Studium der Veterinärmedizin. Im April 1979 bestand ich das Physikum, im Mai 1980 den ersten und im März 1981 den zweiten Abschnitt der tierärztlichen Prüfung. Mit dem bestandenen dritten Abschnitt der tierärztlichen Prüfung beendete ich am 10. Juni 1982 das Studium der Veterinärmedizin. Am 18. Juni 1982 wurde mir die Approbation als Tierarzt erteilt.

Seit 1982 bin ich als freier Mitarbeiter in verschiedenen Tierarztpraxen in Baden-Württemberg tätig. Gleichzeitig fertigte ich vorliegende Arbeit am Physiologischen Institut II der Universität Tübingen an.

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen